

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

Egyesített erővel a remisszó eléréséért^{1,2} enyhe-, középsúlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére



PENTASA®



CORTIMENT®

Pentasa® 4 g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000 mg meszazalin tasakonként. Pentasa® 2 g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000 mg meszazalin tasakonként Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. április 11.

Cortiment® 9 mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01) Egy tabletta 9 mg budeszolidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. március 8. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja a standon és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapon. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

A feltüntetett 2019. október 1-től is érvényes árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

Termék	Közfinanszírozás alapjából elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90%,11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4 g retard granulátum 30x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2 g retard granulátum 60x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Cortiment 9 mg retard tabletta 30x	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06-1-236 3899
E-mail: ferring@ferring.hu

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK	
DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS	165 AZ ÚJ TÍPUSÚ KORONAVÍRUS-FERTŐZÉS ÉS A DIABETES MELLITUS KAPCSOLATA
DR. BALOGH ORSOLYA	171 AMIT A BELGYÓGYÁSZNAK A SZÍVÁTÜLTETÉSRŐL TUDNI KELL
DR. SZAUDER IPOLY	179 GONDOLATOK ÉS KOMMENTÁR A KRÓNIKUS CORONARIA SZINDRÓMA 2019-ES ESC-AJÁNLÁSÁRÓL, A CORONARIA-CT-ANGIOGRÁFIÁRÓL
DR. NAGY ÁGNES	184 HAEMOPHILIA A ÉS B, GÁTLÓTESTES HAEMOPHILIA
DR. EGGENHOFER JUDIT	192 NANOTECHNOLÓGIA – A MULTIDISZCIPLINÁRIS TUDOMÁNY
MŰVÉSZET	
DR. TULASSAY ZSOLT	196 IN MEMORIAM DR. PETHŐ BERTALAN (1935–2020)
DR. PETHŐ BERTALAN	198 MAGÁNTÖRTÉNELMEM
DR. PETHŐ BERTALAN	200 FELVERT CSEND
DR. BOTOND GYULA	206 NEHÉZ HÚSÉGBEN – BÚCSÚZÁS PETHŐ BERTALANTÓL
DR. KRUTSAY MIKLÓS	209 EGYHÁZI ÖLTÖZETEK

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

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

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

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

Szerzőség

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

Kéziratok elbírálása

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

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

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

Orvosi helyesírás

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

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

Technikai követelmények

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

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

Illusztrációk

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

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

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

Összefoglalás

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

Irodalomjegyzék

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

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

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

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

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

Curriculum vitae

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Balogh Orsolya

1999-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán *summa cum laude* minősítéssel. Két évig a Családorvosi Tanszék hallgatójaként dr. Magyar Anna mellett bővítette tudását. Ezt követően Jánosi András professzor úr meghívására a Szent János Kórház Kardiológiai Osztályán dolgozott, ahol belgyógyászatból kiválóan megfelelt minősítéssel szerzett szakképesítést. Kislánya születését követően pályáját a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinika Kardiovaszkuláris Centrumában folytatta, itt szerezte második szakképesítését kardiológiából, ugyancsak kiválóan megfelelt minősítéssel. Kezdetben az intenzív betegellátó részlegen dolgozott, majd az intézetben 2011-ben induló szívtranszplantációs gondozó program egyik megalkotója, majd vezetője lett. 2015-től a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben a poszttranszplantációs gondozó team vezető főorvosa. 2016 és 2019 között a Magyar Transzplantációs Társaság vezetőségi tagjaként az Etikai Bizottságban töltött be elnöki tisztséget. 2020-tól a Magyar Nemzeti Szív Várólista Bizottság tagja.

Dr. Buzás György Miklós

1948-ban született Kolozsváron, 1972-ben végzett a helyi Orvos- és Gyógyszerészeti Intézet Általános Orvosi karán, 1977–1990 között a szilágysomlyói Városi Kórház gasztroenterológiai osztályán orvos, majd főorvos, 1990–1996 között a budapesti Balassa János Kórház I. Belgyógyászati Osztályán adjunktus. 1991-ben gasztroenterológiai szakvizsgát tett, 2007-ben védte meg PhD-értekezését. Érdeklődési területei: *Helicobacter pylori*, ultrahangvizsgálatok, laktózintolerancia. Több szakmatörténeti könyv (gasztroenterológia, diabetológia, peptikus fekély, ultrahang) szerzője. A Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft. gasztroenterológiai szakrendelésén, a Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központban, a Szigetszentmiklósi Szakrendelőben és a MEDOC Egészségközpont Kft.-ben dolgozik.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címét klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerezte. Gyógyszerhatástani és toxikológiai szakvizsgával rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után került az Országos Gyógyszerészeti Intézetbe, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) 13 éven át volt a magyar tagja. A FoNo-VIII. – Szabványos vényminták szerkesztőségi bizottságában a kiadvány gyógyszerhatástani fejezetei szakmai szövegeinek és betegtájékoztatóinak írója és lektora. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástani (farmakológia, toxikológia), gyógyszerkutatás, klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok értékelése.

Dr. Nagy Ágnes

Klinikai főorvos, 1988-tól a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika dolgozója. A rosszindulatú hematológiai betegségek mellett a hemosztázissal foglalkozik. A Regionális Haemophilia Központ vezetője. A belgyógyászati és hematológiai szakvizsgák után a greifswaldi Ernst-Moritz-Arndt Egyetem humángenetikai laboratóriumában szerzett tapasztalatot a haemophilia genetikája tárgykörében. PhD-fokozatát az Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskolájában szerezte. Magyar és angol nyelven oktat, államvizsga-dolgozatok rendszeres konzultánsa. A Magyar Thrombosis és Haemostasis társaság vezetőségi tagja.

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. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járay Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfhertheiner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 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:

Mega-Galaxis 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 © 2019

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, hipertonológus, PhD, egyetemi magántanár, European Cardiologist of ESC, European Hypertension Specialist of ESH. Korábban kórházi belgyógyász osztályvezető főorvos (Csepeli Kórház, OPNI), jelenleg a Vecsési és a Pestszentimrei Kardiológia-Hipertónia Szakrendelés és a Budapesti Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ vezetője. Az 1993-ban általa kidolgozott, közreadott szakmai elvi alapok felhasználásával készült a „Cardiotens és CardXplore” nevű egyidejű ambuláns vérnyomás- és EKG-monitor. A hipertóniás szívbetegség kutatója, és mint új, komplex klinikai entitásnak, hazai megismertetője: „Hipertóniás szívbetegség monográfiája” (2011) ötletadó főszerkesztője, három könyvfejezet szerzője. 153 publikáció: 5 szakkönyv, 4 könyvfejezet, 1 ismeretterjesztő könyv, 36 közlemény, 118 kongresszusi és orvostovábbképző előadás a belgyógyászat, kardiológia, hipertonológia tárgykörében. 1991–2018 között az Orvostovábbképző Egyetem, a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék oktatója, a Szegedi Orvostudományi Egyetem vendégtanára, posztgraduális orvos- (rezidens-) képzések vezetője.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2020/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Szekanecz Zoltán: A gasztroreumatológia kilenc árnyalata

Dr. Szelid Zsolt: Sportkardiológia

Dr. Kosztin Annamária: A kardiális reszinkronizációs terápia

Márkus Bernadett: A szérumban fetuin-A-koncentrációja HIV-negatív és HIV-pozitív betegekben

Dr. Krutsay Miklós: Veronese lakomái

Marton Árpád: Barkos Bea és Simon Miklós munkáiról

Pallós Tamás: Isten hallgatása felé

Mészáros Ákos: A világot nem lehet átrajzolni

AZ ÚJ TÍPUSÚ KORONAVÍRUS-FERTŐZÉS ÉS A DIABETES MELLITUS KAPCSOLATA

Dr. Buzás György Miklós

Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ, Diabetológia
MEDOC Egészségközpont, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az új típusú koronavírus okozta járványban a cukorbetegség aránya magasabb a diabetes mellitus átlagos gyakoriságánál. Az együttes előfordulás hátterében az angiotenzinkonvertáló enzim 2 áll, amelyhez a vírus tüskéi szerin-proteázok segítségével kötődnek és behatolnak az epithelsejtekbe. A receptorok kimutathatók mind a pancreas endokrin sejtjein, mind az endothelsejteken. Az egyéni fogékonyságot a receptorgének polymorfizmusa dönti el. Több tucat gyógyszer áll vizsgálat alatt: ezek hatásossága részben ismert. Célzott, innovatív szer még nincs. A diabetes mellitus holisztikus kezelésében az angiotenzinkonvertáló enzim gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók és a dipeptidil-dipeptidáz-4-gátlók adásának módosítása vagy korlátozása nem szükséges. Koronavírus-fertőzésben a cukorbetegség kezelése az infektológiai szemlélet jegyében kell, hogy történjen.

Kulcsszavak: COVID-19-betegség, diabetes mellitus, MERS, SARS-CoV-2

Buzás GyM: THE NEW TYPE OF CORONAVIRUS INFECTION AND DIABETES MELLITUS

SUMMARY: The prevalence of diabetes mellitus in patients affected by the new coronavirus infection is higher than the average. This joint occurrence is caused by the polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme 2 receptor gene. The viral spikes are coupled tightly with the receptor using serine proteases and penetrate both the pancreatic endocrine cells and the epithelial cells. Once having entered the cells, the virus follows its life cycle, damaging the infected cells. Dozens of drugs are under investigation: their efficacy is not yet established but they could have effects on glucose homeostasis. There is no innovative compound against the virus. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and dipeptidyl-dipeptidase 4 inhibitors is not restricted. In diabetic patients affected by the new coronavirus infection, the management should be run having in view the tight infection control rules.

Keywords: COVID-19 disease, diabetes mellitus, MERS, SARS-CoV-2

Magy Belorv Arch 2020; 73: 165–170.

A 2019 decemberében Kínából kiinduló és világszerte elterjedt koronavírus-fertőzés felkészületlenül érte az orvostársadalmat, az egészségügyi hatóságokat, sőt a politikusokat is. A Covid-19 tudományos közlemények lavináját indította el: a kézirat írásakor a PUBMED adatbázisba több mint 24 000, az új vírus és a diabetes mellitus kapcsolatáról 219 közlemény érkezett (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.com>, 2020. 06. 23). Írásom célja a SARS-CoV-2-fertőzés és a diabetes mellitus kapcsolatának összefoglalása a legfrissebb irodalmi adatok alapján. Az új típusú koronavírusról az Orvosi

Hetilap (2020; 161: 644-722) és az Orvostudományok (2020; 65: 432-584) különszámában érkezhettek, de a fertőzés és a diabetes mellitus kapcsolata mindkettőből kimaradt: a témáról a Diabetologia Hungaricában jelent meg összefoglaló közlemény.¹

A koronavírusok története

Az 1. táblázat mutatja be az eddig felfedezett koronavírusok adatait. Eredetük kb. 8000 évre vezethető vissza, természetes gazdájuk a denevér és a madarak, köz-

Rövidítések: ACE2: angiotenzinkonvertáló enzim 2. típus; Ang II: angiotenzin II; Ang 1-7: angiotenzin 1-7; DM: diabetes mellitus; 1DM: 1. típusú cukorbetegség; 2DM: 2. típusú cukorbetegség; DPP4: dipeptidil-dipeptidáz-4 enzim; GLP1: glukagon-szerű peptid 1; IFG: emelkedett éhomi vércukor; IGT: csökkent glükóztolerancia; MDT: Magyar Diabetes Társaság; MERS-CoV: Middle-Eastern respiratory syndrome (közép-keleti légzőszervi szindróma); PCR: polimeráz-láncreakció; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RNS: ribonukleinsav; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (súlyos légzőszervi szindrómát okozó 2. típusú koronavírus); SGLT2: nátrium-glükóz transzport gátló 2

1. táblázat. A koronavírusok története¹⁻²

Év	Vírus	Ország	Betegség	Megjegyzés
1931	Csirkebronchitis-vírus	Egyesült Államok	Bronchitis	Újszülött csirkéknél 40–90%-os mortalitást okozó légúti fertőzés
1946	Sertések gastroenteritisvírusa	London, Anglia	Hasmenés	
1951	Rágcsálók hepatitisvírusa	Rockefeller Intézet, New York	Hepatitis	Egerekben májgyulladást okozó vírus
1965	Myxovírus	British Medical Research Council, Salisbury, Anglia	Influenza	Önkénteseknél végzett mintavétel során kimutatott, B814-nek nevezett vírus
1967	Madárbronchitis-vírus	Chicagói Egyetem	Bronchitis	E229-nek nevezett, B814-hez hasonló vírus
1967	HCoV OC53	Bethesda, Egyesült Államok	Emberi bronchitis	Emberi tracheából vett mintából tenyésztett vírus
1968	Koronavírus	Anglia, St. Thomas kórház	Influenza	A vírus sikeres tenyésztése és elnevezése, 1975-ben a Nemzetközi Taxonómiai Bizottság elfogadta az elnevezést
2003	SARS-CoV	Kína, Guangdong tartomány	Súlyos tüdőgyulladás	29 országban 8089 beteg, 774 halálest, 9%-os mortalitás
2012	MERS-CoV	Szaúd-Arábia	Súlyos tüdőgyulladás	2519 eset, 886 halálest, 35%-os mortalitás

tes gazdaként felmerült a teve és újabban a házimacska szerepe is.^{2,3} Magyarországon az első koronavírus-fertőzést 2005-ben észlelték a Honvéd kórházban: egy Indiából hazatért férfinél SARS-CoV-fertőzést igazoltak.⁴

Járványtani adatok

A jelenlegi járvány kezdetétől fogva világossá vált, hogy a diabetes mellitusban szenvedő betegek fokozottan fogékonyak a SARS-CoV-2-vírussal szemben.⁵ Ez nem volt váratlan, mivel a 2003-as SARS-CoV-1 és a 2008-as H1N1 influenzavírus és a 2012-es MERS-járvány idején is a fertőzések körlefordulása súlyosabb volt cukorbetegekben.⁶ Az eddig közölt esetsorozatokban megfigyelhető, hogy COVID-19-betegségben szenvedők körében a diabetes mellitus gyakoribb, mint az általános népességben.⁷⁻¹⁴ Megjegyzendő azonban, hogy az eddig több mint 10 millió fertőzött egyén ellenére egyelőre kevés adattal rendelkezünk a SARS-CoV-2-fertőzés epidemiológiájáról diabetes mellitusban. A 2. táblázat az eddig közölt adatokat tünteti fel, amelyek valószínűleg ideiglenesek, mert a járvány első időszakából, különböző népességekből, országokból és betegcsoportokból készültek: mindenki sietett eredményeit mielőbb közölni. A DM fennállása 2,26-szorosára növeli a COVID-19-betegség kockázatát, és a túlsúlyos, IGT/IGF betegeknek szintén fokozott a kockázat. Az International Diabetes Federation 2019-es atlasza szerint a világon a DM átlagos prevalenciája 9,3%, az IGF gyakorisága 7,5%, jelentős különbségekkel országok, földrajzi régiók, életkor, életszínvonal és jövedelem szerint.¹⁵ A járvány hazai alakulásáról szóló összefoglaló közleményben a diabeteses esetek számáról és

korcsoportonkénti megoszlásáról, mortalitásáról azonban nem esik szó; a KSH adatai szerint hazánkban a DM átlagos gyakorisága 13,5%, a 65 év felettiekben 24,3%.¹⁶

Kóroktan

A DM-ben jelentkező SARS-CoV-2-fertőzésnek van néhány patogenetikai jellegzetessége. A SARS-CoV esetében kimutatták, hogy a vírus kötődik a pancreas endokrin sejtjein lévő ACE2-receptorhoz, sejtes károsodást, csökkent inzulintermelést és hyperglykaemiát okozva. Az exokrin sejtekhez a vírus kötődése kisebb mértékű.¹⁷ A SARS-CoV-2-vírust eddig nem sikerült kimutatni a pancreasban, de az ACE2-receptorok expressziója egészséges egyéneknél fokozottabb a pancreasban, mint a tüdőben.¹⁸ COVID-19-betegek 2–17%-ában észlelték a hasnyálmirigyzsimek változó mértékű emelkedését, amely pancreatitisre utal, de súlyos, necrotizáló pancreatitist nem figyeltek meg. Néhány súlyos eset CT-vizsgálatával a pancreastest kiszélesedését és a Wirsung-vezeték tágulatát írták le. A pancreatitis tüneteit a gépi lélegeztetés mellett nem lehetett megállapítani. A pancreas mérsékelt gyulladása hozzájárulhat a szisztémás gyulladásos reakcióhoz, magyarázva a DM-ben észlelt súlyosabb körlefordulást. Megjegyzendő, hogy az alkalmazott terápia (szteroidok, NSAID-ok, antibiotikumok, vírusellenes szerek) hasonló elváltozásokat okozhatnak. COVID-19-betegségben hevenyen is felléphet diabetes, ennek gyakorisága nem ismert. Nemrég szakértői csoport javasolta nemzetközi regiszter vezetését az esetek követésére.¹⁹

Az ACE2-receptor 22 polimorfizmusát írták le, amelyeket a 10. kromoszómán elhelyezkedő ACE2-

2. táblázat. A diabetes mellitus gyakorisága SARS-CoV-2-fertőzésben

Év	Ország, város	Esetszám	Tanulmány jellege	Diabetes SARS-CoV-2-fertőzésben	Megjegyzés
2019	Kína ⁷	41	Kórházi esetek (első közölt megfigyelés)	20%	Intenzív terápia esetén a DM gyakorisága 25%, nem intenzív terápiával 8%
2020	Kína ⁸	72 314, ebből 44 672 PCR-rel igazolt	Kínai Népegészségügyi Központ	7,3%	Az esetek 87%-a 30–79 év közötti, 5%-a súlyos, a mortalitás 14,8% 80 év felett, 8% a 70–79 éveseknél
2020	Egyesült Államok ⁹	3626	Retrospektív kohorsz	18,5% (afroamerikaiak) 10,9% (fehér, nem spanyol esetek)	Afroamerikaiakban és spanyol fehér diabeteses betegekben a COVID-19-betegség gyakorisága, súlyossága és halálózása nagyobb
2020	New York ¹⁰	1000	Retrospektív sorozat	37,2%	Intenzív osztályon: 42,8%; nem intenzív osztályon: 34,0%
2020	Egyesült Királyság ¹¹	20 133	Prospektív megfigyelési tanulmány	20,7%	Szövődmények nélküli DM: 22,7%; szövődményes DM: 7,4%
2020	Olaszország ¹² Padova	41 035 2003	Padovai Egyetemi kórház Haláleset Átlagnépesség	8,9% 35,9% 6,2%	A DM nem növeli a SARS-CoV-2-fertőzés kockázatát, de fokozza a kórkép súlyosságát és mortalitását
2020	Izrael ¹³	162	Kórházi esetek	18,5%	A DM gyakorisága 12% volt az enyhe, 25 a közepes és 30% a súlyos esetekben
2020	Svédország ¹⁴	9 624 428	Nemzeti regiszter adatok	6%	A teljes svéd lakosságot átfogó adat szerint a DM nem gyakoribb SARS-CoV-2-fertőzésben, mint az általános népességben

gén mutációi okoznak.^{20, 21} Feltételezik, hogy cukorbetegségben és hipertóniában egyes polimorfizmusok jelenlétében a betegek fogékonyabbak a vírussal szemben. Ismert, hogy az ACE2 enzim az Ang II-t Ang 1–7-té alakítja: míg az előbbi fehérje gyulladáskeltő, az utóbbi gyulladásgátló hatása. Amikor a vírus tüskéi az ACE2-receptorhoz kötődnek, annak katalitikus aktivitása csökken, ennek következtében az Ang II gyulladáskeltő hatása érvényesül.²¹

Másik megközelítés szerint a COVID-19-betegség tulajdonképpen az endothelium betegsége. Az endothelsejtek expresszálják mindazokat a tényezőket, amelyek szükségesek a SARS-CoV-2 behatolásához (ACE2-receptor, transzmembrán szerin-proteáz, extracelluláris mátrix metalloproteináz, B és L kathepszin). DM-ben a makro- és mikrovaszkuláris szövődmények miatt az endothelium már meglévő károsodása hajlamosít arra, hogy a vírus behatoljon az endothelsejtekbe, súlyos következményeket okozva (necrosis, thrombosis, vérzés): ezek együttesen többszervi elégtelenséghez vezetnek.^{22, 23}

A COVID-19-betegség patogenézisében feltételezik a DPP-4 enzim szerepét is. A DPP-4 ún. 2. típusú transzmembrán glikoprotein, eredendően mint T-sejtet jellemző CD26 sejtfelszíni antigént azonosították. Az

enzimet meghatározó gén a 2. kromoszómán található. A szerin-proteázok csoportjába tartozó, 880 aminosavból álló enzim szolúbilis, a sejtthártyáról leválva a keringésbe kerül. Számtalan szervben megtalálható: szerepe a hormonok és citokinek poszttranszlációs lebontásán kívül a T-sejtek aktiválása, a sejtes adhézió és az apoptózis szabályozása. Idősekben és DM-ben a DPP4 expressziója és ezzel keringő szintje növekszik.^{24–27} MERS-ben igazolták, hogy a DPP4 a vírus receptora, amelynek expressziója dohányosokban és COPD-ben fokozott, magyarázva e betegek fogékonyságát.²⁵ A SARS-CoV-2-vírus tüskéjének két ága van, az egyik az S1 jelzésű doménen lévő glikoprotein kapcsolódik DPP-4/CD26 molekulához: a kapcsolódás hidrogén- vagy van der Waals-kötés révén valósul meg. A másik ágon az S2 domén kapcsolódik az ACE2-receptorhoz: a két kapcsolódás együttesen segíti elő a virion behatolását a sejtbe. A DPP4-molekulán legalább 7 kötődési helyet azonosítottak, de ezek nem egyeznek a DPP4-gátlók (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kötődési helyeivel a katalitikus centrumban. A DPP4-gátlók módosítják az enzim térbeli konformációját, amelyhez így a vírus nehezebben tud kötődni, ezért feltételezik, hogy a DPP4-gátlóknak védőszerepe lehet a fertőzéssel szemben.²⁶ A DPP4 szerepét

igazolja az is, hogy a SARS-CoV-2 olyan sejteket is károsít, amelyek nem rendelkeznek ACE2-receptorral, és ez magyarázhatja a klinikailag észlelhető, többszer-^{27, 28}vi sérüléseket.

A COVID-19 klinikai képe diabetes mellitusban

A SARS-CoV-2-fertőzésnek cukorbetegekben van néhány megkülönböztető jellegzetessége. A COVID-19-betegség gyakrabban alakult ki DM-ben, mint nem cukorbetegekben, és a klinikai lefolyás súlyosabb. Az eddigi kórházi sorozatokban a COVID-19-betegség enyhe, közepes és súlyos formáját különítették el: DM-ben gyakoribbak a súlyos, gépi lélegeztetést és intenzív osztályos ellátást igénylő betegek, a halálozás a fokozatoknak megfelelően növekszik. Ugyanez érvényes az IFG/IGT esetekre is.²² COVID-19-betegségben a diabetes mellitusszal kapcsolatos anyagcsere-kisiklások – elsősorban a ketoacidosis és a hypoglykaemia –, valamint a kifejezett hypoxia a mortalitás fő kockázati tényezői. Emellett a SARS-CoV-2 önmaga új DM megjelenéséhez is vezethet a béta-sejtekre gyakorolt közvetlen hatás és az inzulinrezisztencia révén. Akut diabetest leírtak már SARS-CoV-fertőzésben is, ahol a vírust *in situ* hibridizációval és immunhisztokémiai módszerrel sikerült kimutatni a pancreasban.²⁰

Terápiás kérdések

A DM-ben fellépő COVID-19-betegség ellátásában a teendőket az IFD ajánlásai alapján az MDT szakértője foglalta össze: ez megtalálható a társaság honlapján.²⁹ A COVID-19 kezelésére adott gyógyszerek befolyásolhatják a szénhidrát-anyagcserét, a DM kezelésében gyakran adott ACE/ARB, illetve a DDP4 adásával kapcsolatban merültek fel élénk vitát gerjesztő kérdések.

A chloroquin 1934-ben az IG Farben Industrie-nál szintetizált maláriaellenes szer. Származéka a kedvezőbb mellékhatás-profilú hydroxychloroquin. *Didier Raoul* marseille-i kutató széles nyilvánosságot kapott (Paris Match, Science et Vie) kedvező eredményei után³⁰ francia multicentrikus közleményekben nem tudták igazolni hatásosságát, de az idő rövidsége miatt nem voltak kellően megtervezett randomizált tanulmányok.³¹ Más, negatív eredménnyel záruló dolgozatokat tervezési és adatközlési tévedésekből olyan neves folyóiratokból vontak vissza, mint a Lancet és a NEJM, indulatokat gerjesztve a szakmai és laikus sajtóban.

A reumatológiai gyakorlatból ismert, hogy a szer okozhat súlyos hypoglykaemiát.³² Több évig hydroxychloroquinrel kezelt rheumatoid arthritises betegekben megfigyelték, hogy az új DM fellépése ritkább.³³ Feltételezik, hogy a gyógyszer növeli az inzulinérzékenységet és/vagy csökkenti annak lebomlását, de a pontos hatásmechanizmus még nem tisztázott. A csoport tagjaira jellemző másik mellékhatás a Q-T-szakasz megnyúlása: ez hirtelen halálhoz/kamrai aritmiákhoz ve-

zethet. DM-ben hazai szerzők mutatták ki, hogy a ventricularis depolarizáció inhomogenitása a Q-T-távolság szóródásához vezet³⁴: ezt utóbb az EURODIAB tanulmányban is igazolták és azt nem az autonóm neuropathiának, hanem az ischaemiás károsodásnak tulajdonították.³⁵ Ugyanakkor a ritmuszavarok felléphetnek a vírusfertőzés okozta szívizomsérülés és ingervezetési zavar következtében is.

Mindezeket figyelembe véve, a hydroxychloroquin adása DM-ben fellépő COVID-19-betegségben csak nagy elővigyázatossággal, az anyagcsere, a kardiális status és az EKG szoros monitorozásával indokolt. A legújabb állásfoglalás szerint a hydroxychloroquin antivirális hatása *in vitro* kísérletek szerint bizonyított, biztonságos és adható elsősorban a COVID-19-betegség megelőzésére és a progresszió gátlására.³⁶

Az ACE2-receptorok SARS-CoV-2-fertőzésben betöltött szerepe miatt felvetődött az ACE-gátlók, illetve ARB szerek adásának korlátozása, ugyanis adásuk a receptorok túlzott kifejeződéséhez vezet, ezáltal kedvezve a vírus kapcsolódásának. Az állatkísérletek eredményei ellentmondásosak: az RAAS-re ható gyógyszerek adására egyesekben az ACE2-receptor messenger RNS növekedett, másokban nem változott.^{37, 38} Emberben is nehezen értelmezhető eredmények születtek: ACE-gátlók iv. vagy captopril orális adása nem befolyásolta az angiotenzin 1–7 szintet, az ACE2-aktivitás nem változott RAAS-gátló szerek hatására szíve-légtelenségben, aortastenosisban, koszorúér-betegségben és pitvarfibrillációban. Tekintettel arra, hogy a RAAS-gátlóknak gyulladásgátló és immunmoduláló szerepe is van, e gyógyszerek felfüggesztése COVID-19-betegségben akár káros is lehet. Az eddigi megfigyelések alapján a COVID-19-betegség súlyossága és halálozása nem különbözik RAAS-gátlók szedésével vagy a nélkül, ezért a szakértők – további, pontosabb adatok megismeréséig – a kezelés folytatását javasolják COVID-19-betegségben és ez vonatkozik a cukorbetegekre is.^{37–40} Más szerzők szerint az ACE2-receptor a vírus tüskéinek kapcsolódása miatt nem működik, és rekombináns ACE2-receptor adását próbálták sikerrel kísérleti állatokban.²¹

A metformin adását COVID-19-betegségben le kell állítani, mivel a beteg hajlamosak a dehidratációra és acidosisra. A GLP1-receptor-agonisták (liraglutid, lixisenatid, semaglutid, dulaglutid, exenatid) szoros felügyelet mellett folytathatók.^{37, 38}

A DDP-4-gátlók adását COVID-19-betegségben nem szükséges megszakítani: esetleges védőhatásuk azonban bizonyítására szorul. Értelmszerűen adásukat fel kell függeszteni lélegeztetett betegekben, kritikusan romló vesefunkció, többszervi elégtelenség esetén. A DPP4 szerepének ismeretében javasolják új glip-tinek szintetizálását, amelyek gátolják a vírus behatolását a sejtekbe.²⁴

A szulfonamidok hypoglykaemizáló hatásuk miatt súlyos esetekben nem adhatók. Az SGLT2-gátlók (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) diuretikus

hatásuk révén ilyen helyzetben dehidratációt okozhatnak, ezért kerülendőek.³⁷

COVID-19-betegségben az inzulin adását nem kell felfüggeszteni. Javasolják a vércukorértékek szoros, 2-4 óránkénti mérését vagy a folyamatos monitorozást. Gyors hatású inzulinok adása javasolt a hosszú hatású készítményekkel szemben.^{37, 38} A kezelési elvek, módszerek megtalálhatók az említett összefoglalásban¹ és az MDT irányelveiben.²⁹

Több tücat gyógyszer van kísérleti stádiumban: ezek hatása a szénhidrát-anyagcserére és a diabetesre alig ismert. A vírus RNS-polimerázát gátló remdesivir randomizált tanulmányban az esetek 4%-ában hyperglykaemiát okozott, de ez a klinikai lefolyást és halálozást nem befolyásolta.^{41, 42} A lopenavir/ritanovir polimerázgátló kombináció inzulinrezisztenciát okozott.⁴³ A favipiravir polimerázgátlóról diabetesre vonatkozó adat nincs. Hazai vonatkozás, hogy a COVID-19-betegségből gyógyult betegek fagyasztott plazmájával sikeresen kezelték súlyos COVID-19-beteget (az egyik cukorbeteg!).⁴⁴ Ugyanaz a munkacsoport kedvező eredményeket ért el az interleukin-6-ellenes tocilizumabbal.⁴⁵ Mindkét esetben várjuk a további eredményeket.

Irodalom

1. **Winkler G:** A SARS-CoV-2 és a diabetes mellitus. *Diabetol Hung* 2020; **28**: 77-84.
2. **Tyrrell DAJ, Bynoe ML:** Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *BMJ* 1965; **1**: 1467-1470, doi: 10.1016/bmj.
3. **Weiss SR:** Forty years with coronaviruses. *J Exp Med* 2020; **217**: e10100537, doi : 10.1084/jem.2020537.
4. **Rókus L, Jankovics I, Jankovics M és mtsai:** Miért aktuális 2013-ban a súlyos akut respirációs szindrómát okozó coronavirus-fertőzés 2005-ben Magyarországon igazolt esete? *Orv Hetil* 2013; **154**: 1877-1882, doi: 10.1556/OH.2013.29763. .
5. **Maddallni E, Buzzetti R:** Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; **133103321**, doi: 10.1002/dmrr.3321.
6. **Allard R, Leclerc P, Teremblay C és mtsa:** Diabetes and the severity of pandemic influenza a (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1491-1493, doi: 10.2337/dc09-2215.
7. **Huang C, Wang Yí, Li X és mtsai:** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**: 497-506, doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30183-65.
8. **Wu Z, McGoogan JM:** Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of report of 72 314 cases from the China Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**: 1239-1243, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
9. **Price-Haywood EG, Burton J, Fort D és mtsa:** Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. *NEJM* 2020; doi: 10.1056/NEJMsa2011686.
10. **Argentiano MG, Bruce SL, Bruce L és mtsai:** Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; **369**: m1996, doi: 10.1136/bmj.m1996.
11. **Docherty AB, Harrison EM, Green CA és mtsai:** Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISA-RIV WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985, doi: 10.1136/bmj.m1985.
12. **Fadini GP, Morieri ML, Longato E és mtsa:** Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
13. **Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A és mtsai:** .Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *Isr Med Ass J* 2020; **22**: 271-74.
14. **Gémes K, Talbäck M, Modig K és mtsai:** Burden and prevalence of prognostic factors for severe COVID-19 in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2020; **35**: 401-409, doi: 10.1007/s10654-020-00646-7.
15. **Saeedi P, Petersohn I, Salpea P és mtsai:** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 9th Edition, Diabetes Res Clin Pract 2019; **157**: 107843, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
16. **Árva D, Mészáros Á, Szarvas Zs és mtsai:** A magyarországi koronavírus-járvány alakulása és a meghozott intézkedések időbeliségének és eredményességének összehasonlítása más európai országokkal. *Orvostudományok* 2020; **65**: 450-459.
17. **Yang JK, Lin SS, Ji XL és mtsa:** Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; **47**:193-199, doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
18. **Liu FL, Long X, Zhang B és mtsai:** ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; doi:10.1016/j.cgh.2020.04.040.
19. **Rubino F, Zimmet P, Alberte G és mtsai:** New-onset diabetes in COVID-19. *NEJM* 2020; doi: 10.056/NEJMc2018688.
20. **Magrone T, Magrone M, Jirillo E:** Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target – a perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020, doi: 10.2174/187153066620042711902.Epub ahead of print.
21. **Devaux CA, Rolain J-M, Raoult C:** ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; **53**: 425-431, doi: 10.1016/j.jmii.2020.04.0154.
22. **Drucker DJ:** Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; **412**: bnaa11, doi: 10.1210/endrev/bna011.
23. **Sardu C, Gambarella J, Morelli MB és mtsai:** Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; **9**: 1417, doi: 10.3390/jcm9051417.
24. **Strollo R., Pozzillio P:** DDP4 inhibitor: preventing SARS-CoV2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, e3330 doi: 10.1002/dmrr.3330. Online ahead of print
25. **Seys LJM, Verhamme FM, Kleinjan A és mtsai:** DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome coronavirus receptor, is up-

- regulated in lungs of smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinical Infectious Diseases* 2018; **66**: 45-53, doi: 10.1093/cis/cix741.
26. **Vandakari N, Wilce JA**: Emerging Wuhan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* 2020; **9**: 601-604, doi: 10.1080/22221751.2020.1739565.
 27. **Iacobelli G**: COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; **162**:108125, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
 28. **Bassndine MF, Bridge SH, McCaughan GW és mtsai**: COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J. Diabetes* 2020; doi:10.1111/1763-0407. Epub ahead of print.
 29. **Gaál Zs**: Cukorbetegség és koronavírus járvány. A Magyar Diabetes Társaság (MDT) iránymutatása cukorbeteg részére. <http://www.diabet.hu/koronavirus>, 2020. június 8.
 30. **Gautret P, Lagier J-C, Parola P és mtsai**: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob. Agents* 2020; **105949**, doi: 10.1016/j.anticag.2020.105949.
 31. **Mahévas M, Tha V-T, Roumier M és mtsai**: Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; **369**: m1844, DOI:10.1136/bmj.m1844.
 32. **Winter EM, Schrande-van der Meer A, Eustatia-Rutter C és mtsai**: Hydrochloroquine as a glucose lowering drug. *BMJ Case Rep* 20112; **bcr0620114393**, doi:10.1136/bcr.06.2011.4393.
 33. **Penn SK, Kao AH, Elliott JR és mtsai**: Hydroxychloroquine and glycaemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; **37**: 1136-1141, doi: 10.38799/jrheum.090994.
 34. **Lengyel C, Várkonyi T, Boda K és mtsai**: A Q-T szakasz növekedése cukorbetegségben. *Orv Hetil* 1997; **138**: 337-341.
 35. **Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB és mtsai**: Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; **31**: 1003-1008, doi: 10.1111/jce.14479.
 36. **Zhou D, Dai S-M, Tong S**: COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020; **75**: 1667-1670, doi: 10.1093/jac/dkaa114.
 37. **Bornstein SR, Rubino F, Khunti K és mtsai**: Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 546-550.
 38. **Gupta R, Misra A**: Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in co-morbid diseases (hypertension, diabetes etc). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020; **14**: 252-254, doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.012.
 39. **Kreutz R, Alégharably EAE, Aizi M és mtsai**: Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020; **0**: 1-12, doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
 40. **Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T és mtsai**: Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *NEJM* 2020; **382**: 1653-1659, doi: 10.1056/NEJMs2005760.
 41. **Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC**: COVID-19 and diabetes: knowledge is progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **162**: 108142, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
 42. **Beigel J-H, Tomashek KM, Dodd LE és mtsai**: Remdesivir for the treatment of COVID-19 – preliminary report. *NEJM* 2020; doi: 10.1056/NEJMo2007764.
 43. **Dong L, Hu S, Gao J**: Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020; **14**: 58-60.
 44. **Bobek I, Gopcsa L, Réti M és mtsai**: Az első két sikeres, convalescens friss fagyasztott plazmával történő terápia hazai alkalmazása intenzív osztályon kezelt, kritikus állapotú, COVID-19 fertőzésben szenvedő betegekben. *Orv Hetil* 2020; **161**: 1111-1121.
 45. **Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E és mtsai**: Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében-tocilizumab elsőként való alkalmazása az infektológiai osztályon. *Orv Hetil* 2020; **161**: 1017-1078.

Levelezési cím: Dr. Buzás György Miklós
 Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ Diabetológia
 1084 Budapest, Aurora utca 22–28.
 MEDOC Egészségközpont, Budapest
 1132 Budapest, Visegrádi utca 74
 e-mail: drbgym@gmail.com

AMIT A BELGYÓGYÁSZNAK A SZÍVÁTÜLTETÉSRŐL TUDNI KELL

Dr. Balogh Orsolya

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: Minden olyan végstádiumú akut és krónikus szívelégtelenség esetén, amikor már kimerültek a kezelés összes gyógyszeres és eszközös lehetőségei, a szívatültetés a legelfogadottabb és leghatékonyabb módszer. A szívtranszplantáció egy olyan operáció, amelynek során a súlyosan beteg szívet új, egészséges donor szívre cserélik. A donor szívet egy olyan – szakértői bizottság által agyhalottnak nyilvánított – egyénből veszik ki, akit előzetesen transzplantációra alkalmasnak ítélték. A világszerte tapasztalt donorhiány fontossá teszi, hogy a szívtranszplantációt olyan betegek számára tartsuk fenn, akiket a szívelégtelenség a legsúlyosabban érint, és akik a legtöbbet fognak a beavatkozásból nyerni.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, szívatültetés, agyhalál, donor, recipiens, immunrendszer, kilökődés

BALOGH O: WHAT THE INTERNIST NEEDS TO KNOW ABOUT HEART TRANSPLANTATION

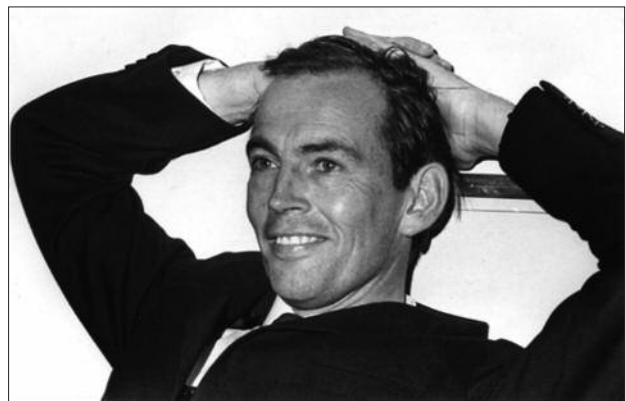
SUMMARY: In all cases of end-stage acute and chronic heart failure, after having exhausted all the therapeutic and therapeutic options available, heart transplantation is the most accepted and effective method. Heart transplantation is an operation where a seriously ill heart is replaced with a new, healthy donor heart. The donor heart is removed from an individual who has been previously found to be transplantable by a panel of experts. The worldwide donor shortage makes it important to maintain heart transplantation for those patients who are most severely affected by heart failure and who will benefit most from the intervention.

Keywords: heart failure, heart transplantation, brain death, donor, recipient, immune system, rejection

Magy Belorv Arch 2020; 73: 171–178.

A szívatültetés története

1967. december 3-án hajtották végre az első emberből emberbe történő szívatültetést. Az orvostudomány történetében mérföldkövet jelentő műtét Christiaan Barnard dél-afrikai sebész nevéhez fűződik (1. ábra).¹ A fokvárosi Groote Schuur kórházban a technikai feltételeket megteremtették, az orvoscsapatok is készen álltak, de tragédiának kellett történnie ahhoz, hogy sor kerülhessen az első beavatkozásra. 1967. december 2-án délután Denise Darvallt és édesanyját Fokváros főutcáján elgázolta egy autó. Az édesanya azonnal meghalt, 25 éves lánya olyan súlyos koponyasérülést szenvedett, hogy az agyhalál állapotába jutott, ezért este 9 órakor az orvosok feladták az újraélesztéséért folytatott küzdelmet. Denise agyhalott volt, de a szíve egészségesen dobogott. Halottá nyilvánítása azonban súlyos etikai problémát jelentett, mivel ekkor a halál megállapításához az agyhalál beállta mint visszafordíthatatlan esemény ténye még nem volt engedélyezett (a harvardi agyhalál-kritérium csak 1968-ban született meg). Négy évtized után derült csak ki, hogy a hivatalos halottá nyilvánításhoz végül káliuminjekcióval állították



1. ábra. Christiaan Barnard dél-afrikai szívsebész

le Denise szívét. A gyászoló apja hozzájárult a szervdonációhoz, veséjét a tízéves színes bőrű Jonathan van Wyk kapta meg, szívét a haldokló Louis Washkansky 55 éves fogorvos testébe ültették be. Az új szív 1967. december 3-án 6 óra 13 perckor kezdett dobogni. A világ első szívtranszplantált betege a beavatkozás után

18 napig maradt életben, halálát a beültetett szerv elleni immunreakciók okozták.

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján Szabó Zoltán professzor és csapata már 1987-től tudatosan készült az első hazai szívtranszplantációra, amelyre végül 1992. január 3-án került sor. A súlyos és többszörös szívbetegséggel született, akkor 28 éves Schwartz Sándornak adtak új szívet, aki ezt követően 2019. november 24-én bekövetkezett haláláig, tehát majdnem 28 évig élt az új szervvel (2. ábra).



2. ábra. Szabó Zoltán professzor és munkatársai az első magyar szívátültetés közben

A potenciális recipiens kiválasztása

A szívátültetésre váró betegeket transzplantációs várólistán tartják számon. A várólistára helyezés két alapelve: elég súlyos-e a szívbetegség és a konzervatív kezelés várható prognózisa, illetve kellően egészséges-e a többi szerv és szervrendszer a szívtranszplantáció okozta megterhelés és az ezt követő tartós immun-suppresszív terápia mellékhatásainak elviseléséhez, nem korlátozza-e társbetegség a beteg életkilátásait vagy nem veszélyezteti-e az új szívet.²

A transzplantáció indokoltságának megítélése, a hemodinamikai viszonyok felmérése jobbszívfél-katéterezéssel (arteria pulmonalis nyomás, pulmonalis kapilláris éknyomás, transpulmonalis gradiens, perctérfogat) történik. Fontos további információt ad a prognózisról a BNP – brain natriuretic peptide vagy NT-proBNP – N-terminal brain natriuretic peptide szintje, amelyek a neurohormonális aktivitás státuszát jellemzik, illetve az aritmiák jelenléte vagy hiánya is. Megítélendő továbbá a beteg funkcionális kapacitása is, erre használható a 6 perces járótavolság, valamint a spiroergometria során mért maximális oxigénfogyasztás ($V_{O_{2max}}$). Nagy kockázatúnak a 10 ml/kg/min alatti $V_{O_{2max}}$ -öt tekintjük.^{3, 4} Ugyan a $V_{O_{2max}}$ önmagában is jó prediktív faktor, mégis előnyben részesítendő a score rendszer részeként (pl. a Heart Failure Survival Score) történő értékelése (1. táblázat).⁵

1. táblázat. Prognosztikai faktorkok szívelégtelenségben

Klinikai jellemzők

- élekor
- a szívelégtelenség etiológiája
- a szívelégtelenség fennállásának időtartama
- syncope a kórelőzményben

Hemodinamika

- jobb és bal pitvari nyomás
- perctérfogatindex
- tachycardia

Echokardiográfia

- bal kamrai EF (28%)
- bal kamrai végszisztolés átmérő
- intra- és interventricularis aszinkronia
- jobb kamrai EF (35%)

Funkcionális kapacitás

- NYHA funkcionális osztály
- $V_{O_{2max}}$ (spiroergometria)
- 6 perces járástávolság

Neurohormonális, metabolikus jellemzők

- plazma-noradrenalin szint
- plazma-reninaktivitás
- natriuretic peptidek (ANP, BNP)
- GFR
- hyponatraemia
- hyperurikaemia
- anaemia
- relatív lymphocytaszám
- cachexia
- diabetes

Ritmuszavarok

- pitvarfibrilláció
- malignus kamrai ritmuszavarok

Egyéb

- troponin
- neurológiai deficit
- fájdalom
- depresszió

Párhuzamosan vizsgálni kell azt is, hogy fennáll-e a transzplantációt kontraindikáló állapot. Megkülönböztetünk relatív és abszolút, illetve végleges és ideiglenes kontraindikációkat. Amennyiben abszolút, vagy egyidejűleg több relatív kontraindikáció áll fenn, a beteg nem helyezhető listára, illetve el kell arról távolítani, hogy a lista mindig naprakész legyen. Abszolút kontraindikációt képeznek a következő körképek súlyos esetei: extracardialis szervkárosodás (májelégtelenség, súlyos endokrin működési zavar), kis vérköri hipertónia, perifériás érbetegség, osteoporosis, illetve morbid obesitas. További abszolút kontraindikációt jelent a pszichiátriai alkalmatlanság, a gyógyulásnak nem kedvező szociális körülmények fennállása, az aktív alkoholizmus, szerfüggőség, dohányzás, valamint az aktív vagy 3 éven belül lezajlott malignus betegség, illetve az előzményben bármikor lezajlott, súlyos maradványtüneteket hagyó agyi történés.

A sürgősség elbírálása

A szívtranszplantáció történhet akutan vagy elektíven. Akut állapotromlás miatt sürgős indikációt jelent a nagy kiterjedésű, súlyos hemodinamikai megingást okozó és műtétileg nem orvosolható szívinfarktus. Ritkább sürgős indikációk a nyitott szívű műtétet követően fellépő szívelégtelenség, illetve a fulmináns myocarditis okozta dekompenzáció. A listán a sürgősséget az UNOS (United Network for Organ Sharing) kritériumrendszere által meghatározott csoportok reprezentálják.⁶ Eszerint az 1. csoportba tartoznak azok a betegek, akik a túléléséhez folyamatosan valamilyen meghatározott beavatkozásra [mechanikus keringéstámogató eszközre (MCS), illetve perfúzorban adagolt inotrop szerekre] szorulnak. Az UNOS osztályozás 2. csoportját a némileg jobb állapotú, általában ambuláns kezeléssel kontrollálható betegek alkotják, akik az 1. csoportú recipiensek után juthatnak csak szervhez.

Az alábbi betegségek végállapotai vezethetnek elektív szívtültetéshez:

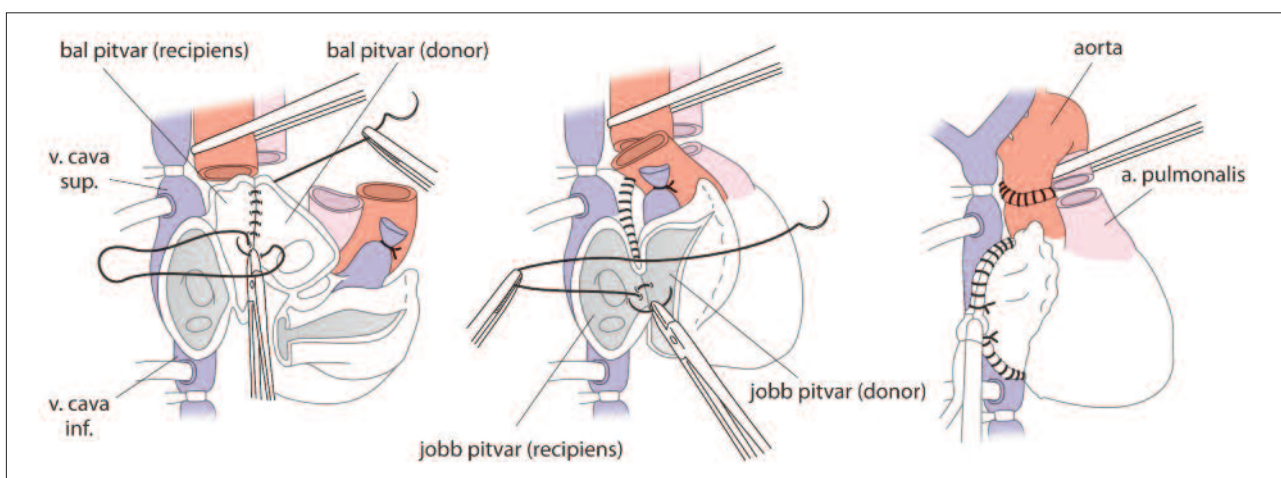
- szívizombetegség (cardiomyopathia),
- koszorúér-betegség,
- szívbillentyű-betegség,
- veleszületett szívrendellenesség,
- életveszélyes szívritmuszavar.

A donor kiválasztása

A donorszervekre jogilag ma Magyarországon a feltételezett beleegyezés elve működik, amely szerint, ha az elhunyt életében nem tiltakozott a donáció ellen, szervei felhasználhatók halála után transzplantációs céllal. A kiválasztott potenciális donort az agyhalál beálltának igazolása után echokardiográfiás vizsgálatnak vetik alá. 50–55% feletti ejekciós frakció (EF), normális billentyűstruktúra és a balkamra-hypertrophia hiánya jó állapotú szívre utal. Szükség esetén koronarográfia is történik (például dohányos, 45 évnél idősebb donor vagy bizonyos EKG-eltérések).

Az átültetés menete

Ischaemiás idő alatt az aorta donorban történő lefogásától a recipiensben való felengedéséig eltelt időt értjük. Ha ez az idő hosszabb mint 4 óra, megnő a szövödmények, elsősorban a korai graftelégtelenség gyakorisága. A beültetés során a recipienst cardiopulmonalis bypassra kapcsolva eltávolításra kerülnek a kamrák, de a bal pitvar és a nagyerek megmaradnak. A természetes viszonyokat jobban visszaadja a gyakrabban választott orthotop elhelyezés, ennek során az új szív a régi csontjára kerül felvarrásra klasszikus pitvari anastomosis létesítésével (korábban Shumway–Lower-, ma bicavalis technika) (3. ábra).^{7,8}



3. ábra. A szívtültetés sebészi technikája – bicavalis technika. Ennek során 5 egysoros tova futó varrattal egyesítik a bal pitvart, a vena cavákat, az aortát és az a. pulmonalist

Teendők az átültetést követően

A transzplantáció utáni legfontosabb feladat a szövődmények keresése és kezelése, valamint az immun-suppresszió bevezetése.⁹ Mivel a recipiens szervezet a donor antigénjeit idegenként ismeri fel és ellene immunreakciót indít, minden szervtranszplantáció után immun-suppresszív (ISZ) kezelés szükséges. Az alapvető fenntartó terápia egy kalcineurininhibitor (CNI; a korábban használt ciclosporin helyett ma első vonalbeli szer a tacrolimus) és egy lymphocyta-proliferáció-gátló (korábban azathioprin, ma mycophenolat mofetil vagy mycophenolsav) kombinációja, az első hónapokban kortikoszteroiddal kiegészítve.¹⁰ A fenntartó ISZ terápia élethosszig tart és minden esetben individuális. A kezelés legsúlyosabb mellékhatása fertőzések és daganatok kialakulása, melyek a legnagyobb arányban felelősek mind a korai, mind a késői mortalitásért.

Szövődmények

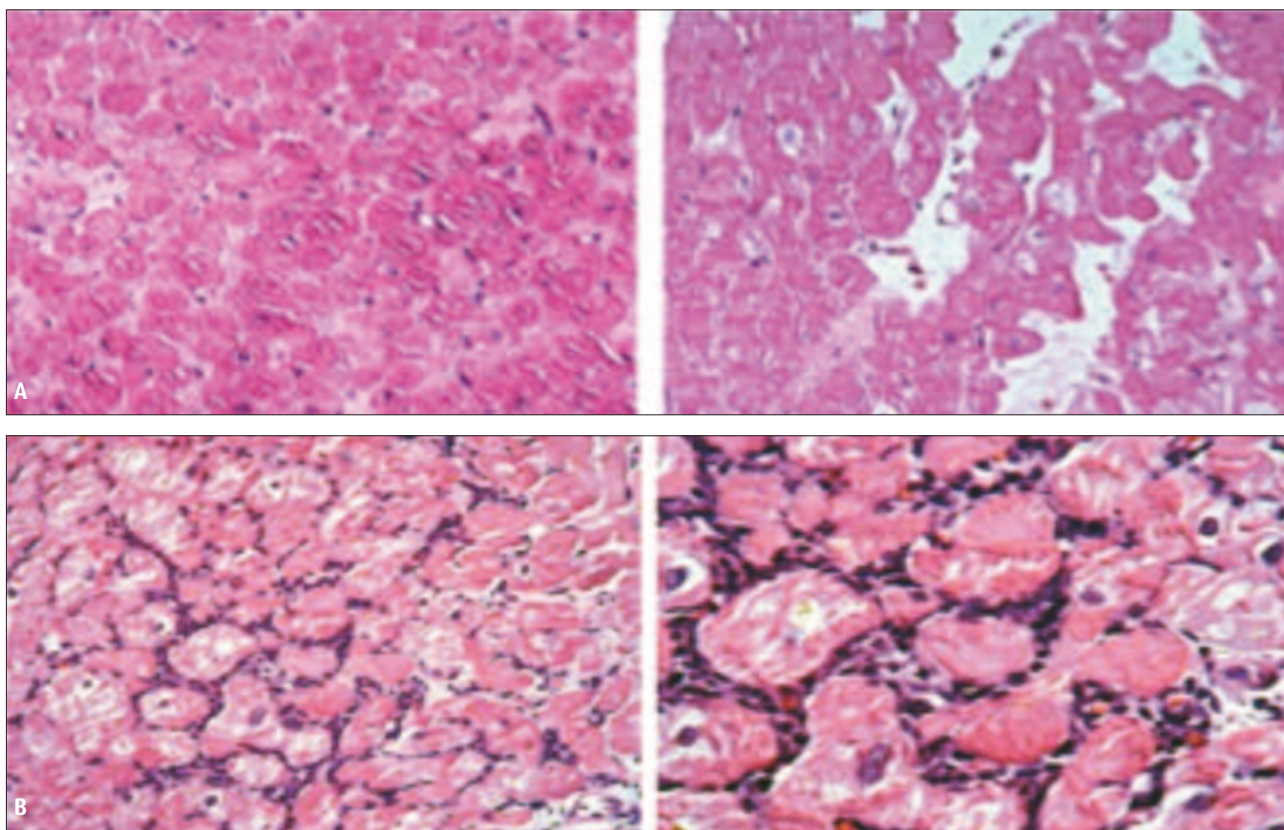
A beültetett szerv elégtelenségét számtalan tényező okozhatja a nem megfelelő donorválasztástól az alapbetegség kiújulásáig, és nem mindig egyértelmű az oka. A differenciáldiagnózist segíti a folyamat időbelisége, egyes képalkotó vizsgálatok, illetve az ISZ szer adagjának emelésével elérhető eredmény.

Korai szövődménynek tekintjük a műtétet követő első 24 órában megjelenő szövődményeket, ide tartozik a hiperakut rejekció, valamint az elsődleges és másodlagos korai graftelégtelenség,¹¹ amelyek életet veszélyeztető állapotok, azonnali terápiás beavatkozást igényelnek. Szükségessé válhat akut művesekezelés, nagy dózisu keringéstámogatás, mechanikus keringéstámogató eszköz bevezetése, nagy potenciálú kilökődést gátló szerek, mint például a rituximab vagy az antithymocyt globulin (ATG) alkalmazása, szükség esetén plazmaferézis. Terápiás hatástalanság esetén az egyetlen megoldást a beteg ismételt, sürgős transzplantációs listára helyezése és az ismételt átültetés jelentheti.

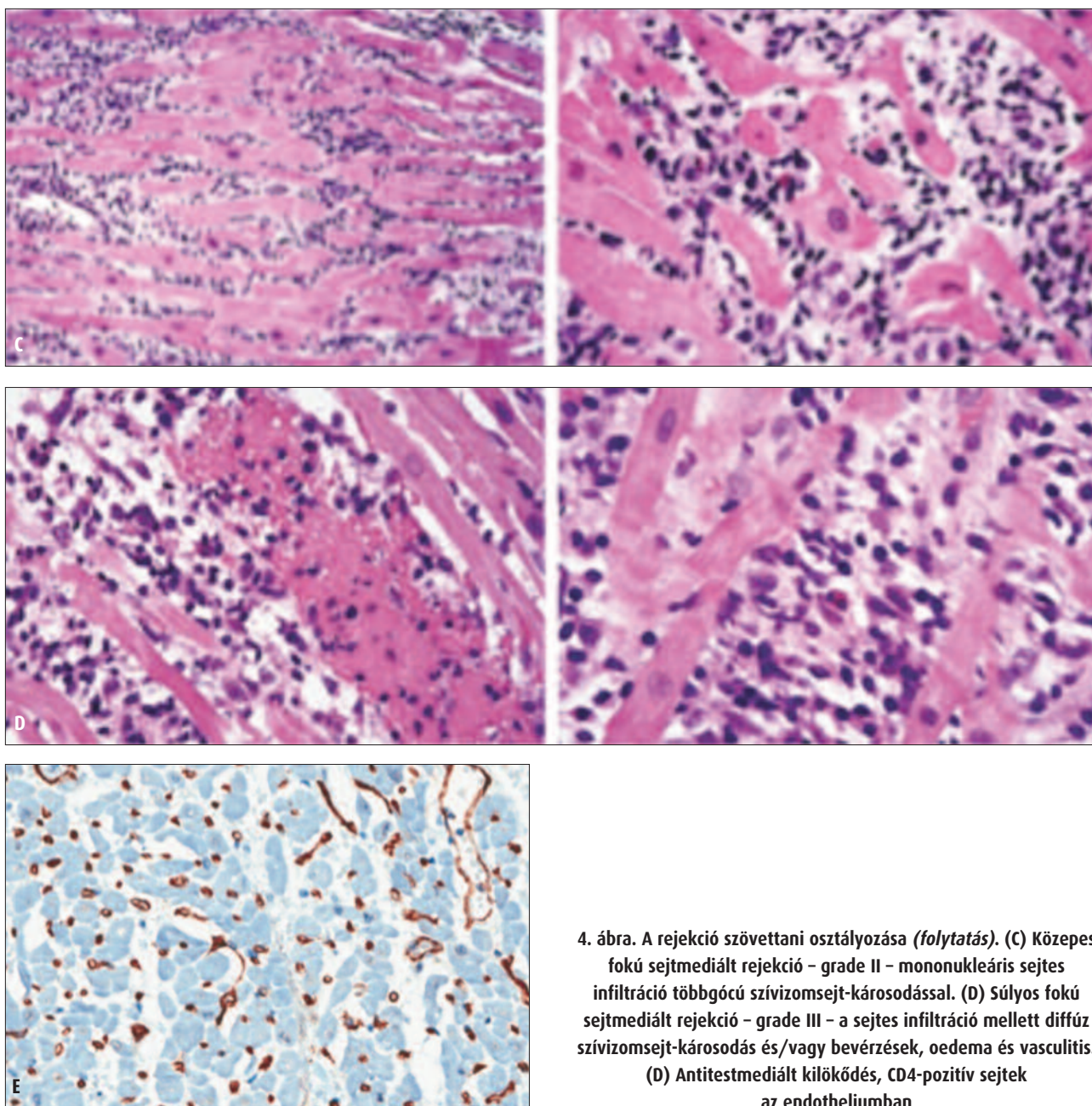
A donorszerv funkcióját érintő három legfontosabb késői szövődmény a rejekció, az infekció, valamint a krónikus allograft érbetegség.

Az akut rejekció leggyakrabban a szívtranszplantációt követő első 6 hónapban fordul elő, mechanizmusa főként a graft ellen irányuló celluláris, ritkábban antitestmediált immunválasz, egyes esetekben mindkettő. Az első posztoperatív évben a betegek 20–40%-ánál jelentkezik legalább egy akut rejekciós epizód.^{12, 13} A rejekció diagnózisát a jobb kamra septális részéből vett endomyocardialis biopszia szövettani vizsgálata adja (4. ábra).

A kilökődési reakciók mellett a transzplantáción átesett számára a fertőzések jelentik a másik fő veszély-



4. ábra. A rejekció szövettani osztályozása. (A) Normális szívizom – grade 0 – ép szívizom. (B) Enyhe sejtmediált rejekció – grade I – mononukleáris sejtes infiltráció szívizomsejt-károsodás nélkül, vagy legfeljebb egygócú károsodással



4. ábra. A rejekció szövettani osztályozása (folytatás). (C) Közepes fokú sejtmediált rejekció – grade II – mononukleáris sejtes infiltráció többgócú szívizomsejt-károsodással. (D) Súlyos fokú sejtmediált rejekció – grade III – a sejtes infiltráció mellett diffúz szívizomsejt-károsodás és/vagy bevérvések, oedema és vasculitis. (E) Antitestmediált kilökődés, CD4-pozitív sejtek az endotheliumban

forrást, amelyek jelentősen növelik a morbiditást és a mortalitást.¹⁴ A transzplantáltak fertőzésre való fokozott esélyét a rejekció ellen adott immunosuppresszió okozza. Rejekció és infekció szorosan és kölcsönösen függenek egymástól. Ha valamilyen eljárással csökkenteni lehet a rejekciós kockázatot, az alacsonyabb kilökődést gátló gyógyszeradagot kíván, ezáltal kisebb a fertőzéses kockázat is. Ha valamilyen eljárással az infekciós kockázat csökkenthető, akkor biztonsággal lehet a rejekció ellen védekezni magasabb gyógyszeradagokkal. Ezen túl a fertőzés a mikrobiológiai környezettől is függ. Közösségben, hazánkban leggyakoribb a mycobacterium-, a hepatitis B- és C-vírus-, a HIV-, a Sal-

monella- és egyéb vírusok okozta fertőzés. A poszt-transzplantációs időszak a fertőzések szempontjából három szakaszra bontható: 1. első hónap, 2. 2–6. hónap, 3. fél éven túl.

Az első hónapban a baktériumok és gombák okozta fertőzések a leggyakoribbak, különösen azokban az esetekben, amikor a betegben már a transzplantáció előtt lappangott valamilyen gyulladás. A fertőzést az átültetett szerv is közvetítheti, ez katasztrofális infekciót okozhat a varraton, ill. mikotikus aneurysmát annak rupturájával. A szokásos kórházi törzsek valamelyikével való nosocomialis fertőződés legtöbbször a dréneken, kanülökön vagy tubusokon át történik. Leg-

gyakoribb kórokozó a *Pneumocystis carinii*, a *Listeria monocytogenes*, a *Cryptococcus neoformans* és az *Aspergillus fumigatus*. A vírusfertőzések közül a hepatitis-B-vírus-fertőzés tipikus.

A 2–6. hónap során a vírus- és gombafertőzések válnak gyakoribbá, és általában olyan betegekben jelentkeznek, akikben egyéb szövődmény is kialakult. Ezek közé tartoznak az immunmoduláló vírusfertőzések [cytomegalovírus (CMV), Epstein–Barr-vírus (EBV), hepatitis-B-vírus, hepatitis-C-vírus, HIV). A fenti vírusok és az immunsuppresszió együttesen opportunista fertőzések számára nyitnak utat. Ilyen a *Pneumocystis carinii*, a *Listeria monocytogenes* és az *Aspergillus fumigatus*. A vírusok hatása nemcsak közvetlen fertőzéses tünetek formájában jelentkezhet (tüdőgyulladás, hepatitis, mononucleosis), hanem befolyásolhatja az immunsuppressziót, elősegíthetik a rejekciót, illetve hozzájárulhatnak az onkogenezishez is. A szokásos megelőző kezelés ezen időszak kórokozói ellen irányul elsősorban. A CMV-hiperimmunoglobulin és/vagy gancyclovirrel végzett profilaxis jelentősen csökkenti a legtöbb gondot okozó CMV-fertőzések gyakoriságát és halálózását. Hasonlóan hatékony a trimethoprim-sulfamethoxazol kombináció a *Pneumocystis carinii* okozta tüdőgyulladás megelőzésére.

Fél év után a betegek körülbelül 80%-ának megfelelő az allograftfunkciója, ilyenkor már a szokásos infekciók fordulhatnak elő, mint húgyúti fertőzések, légúti vírusok (influenza, RS-vírus [respiratory syncytial]), pneumococcuspneumonia. Nagyságrendileg 10%-ban krónikus vírusfertőzés mutatható ki: hepatitis-, Epstein–Barr-, papillomavírus. CMV vagy HIV szervkárosítást, tumort, illetve HIV-fertőzés esetén AIDS-betegséget hoz létre. A páciensek körülbelül 10%-ában rejekció miatt fokozott immunsuppresszió szükséges, ami *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* vagy *Aspergillus fumigatus* opportunista patogén életet veszélyeztető fertőzését okozhatja.

Infekcióra utaló leggyakoribb klinikai jelek immunsupprimált betegekben:

1. Láz vagy subfebrilitas helyi tünet nélkül az első hónapban műtétechnikai és posztoperatív kezelési okokra, a 2–6. hónapban CMV-fertőzésre, fél év után többnyire rejekcióra vezethető vissza.
2. Láz fejfájással és központi idegrendszeri érintettséggel lehet *Listeria monocytogenes* vagy *Cryptococcus neoformans* okozta akut-szubakut meningitis, gócos agyi tünetekkel járó *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus fumigatus* fertőzés vagy progresszív demenciát okozó JCV polyomavírus-fertőzés.
3. Bőrlaesiókat a szokásos patogének, így *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus A* okozhat, de előfordulhatnak szokatlan patogének, úgymint *Aspergillus*, *Mucor*, *Paecilomyces*, *Prototheca*, atípusos mycobacterium.

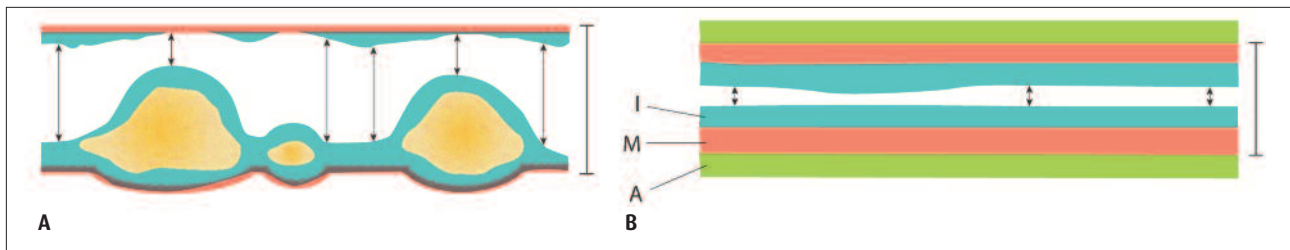
4. Tüdőgyulladás esetén a mellkas-röntgenfelvételen gyakran atípusos a kép, ezért a HR-CT különösen diagnosztikus. Gyors diagnózisra kell törekedni, ehhez rendszerint invazív diagnosztikus technikák szükségesek, a bronchoszkópia és BAL (bronchoalveolaris lavage) sokszor nem elegendő, biopsziás mintavétel is szükséges a diagnózishoz (például CT-vezérelt tübiopszia perifériás nodularis árnyékok vizsgálatára: *Nocardia*, *Aspergillus*, gombák).

A cytomegalovírusinfekcióknak gyakoriságuk és az általuk okozott morbiditás és mortalitás miatt kiemelt jelentőségük van a posztoperatív fertőzések között. A recipiens és a donor CMV-státuszának ismerete alapvető a cytomegalovírusfertőzések megelőzése szempontjából. Pozitív CMV crossmatch esetén (CMV-negatív recipiens, CMV-pozitív donor) a fertőzés kialakulásának megakadályozására CMV-hiperimmunoglobulinnal végzett passzív immunizálás, valamint gancyclovirprofilaxis alkalmazható. Ha a CMV-fertőzés igazolt, intravénás immunoglobulint és gancyclovirt kell adni. Egyéb gyakori fertőzések is megelőzendők, mint a toxoplasmosis, a *Pneumocystis carinii* fertőzés vagy az orális candidiasis.

Valamennyi antimikrobás szer esetén ügyelni kell a kilökődést gátló szerekkel fellépő gyógyszer-interakcióra: A CNI-k a májban a CYP450 enzim metabolizálódnak, ezért az ugyanezen az úton lebomló más szerek befolyásolják a hatását, például a rifampicin felfelé téríti el a CYP450 működését, ezáltal alacsony CNI-szérumszinteket okoz, az erythromycin, azithromycin, clarithromycin csökkenti a CYP450 hatását, ezért a CNI-k sérumszintje megnő.

A transzplantációtól számított 12 hónap elteltével kiemelkedően fontos az immunizálás: évente influenzavaccina, valamint Prevenar 13 + Pneumovax, 10 évente tetanusz adása szükséges. A transzplantáción átesett beteg élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinát nem kaphat! Ugyanilyen lényegesek a fertőzések megelőzését célzó higiénés szabályok.

A beültetett szívben kialakult coronariasclerosis a transzplantált betegek késői halálózásának egyik leggyakoribb oka, dacára a javuló immunsuppresszív kezelésnek, a rutinszerűen alkalmazott trombocitaaggregációt gátló és koleszterinszintet csökkentő gyógyszeres kezelésnek.¹⁵ E betegség feltehetően immunológiai okokra vezethető vissza, amelynek oka a koszorúérrendszer egyfajta kilökődési reakciója. Kialakulásában mind a celluláris, mind a humorális mechanizmusok szerepet játszhatnak. Egyes szerzők a megelőző cytomegalovírusfertőzéseknek is szerepet tulajdonítanak,¹⁶ de ez nem általánosan elfogadott. Ugyanakkor a dohányzás, a hipertónia és a hyperlipidaemia nagy valószínűséggel hajlamosítanak a transzplantációt követő graft vasculopathiára is. Az allograft érbetegség (cardiac allograft vasculopathy, CAV) az átültetés után bármikor kialakulhat, és a hosszú távú túlélés egyik leg-



5. ábra. Az atherosclerosis és az allograft érbetegség által érintett érszakaszok jellegzetességei. (A) Atherosclerosis által érintett érlumen: fokális, heterogén plakkok, excentrikus lumen. (B) Allograft vasculopathia által érintett érlumen: homogén, koncentrikus érszűkület, diffúz intimamegvastagodás

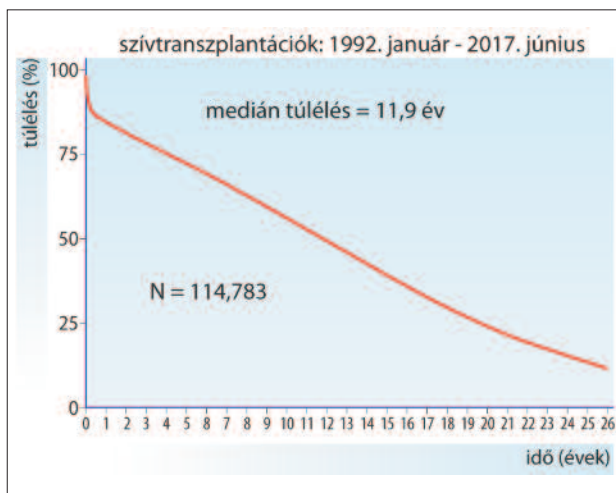
A: adventitia; I: intima; M: media (2018 UpToDate, Dr. Finn Gustafsson, Graphic 51137 Version 2.0)

fontosabb korlátozó tényezője. 5 éven belül akár a betegek 40–70%-át is érintheti. A hagyományos atherosclerosis szemben az érfal diffúz, longitudinális, koncentrikus hyperplasiáját okozza. Igen gyakori a végágak, kiáramlási pályák kiterjedt szűkülete, amputációja, amely miatt ischaemiás területek alakulnak ki. Az érző beidegzés hiánya miatt azonban nagyon ritkák a típusos anginás panaszok. A CAV diagnózisa coronariaangiográfiával, illetve coronaria-CT-vizsgálattal történik. Specifikus kezelésre ez idáig nincs lehetőség (5. ábra).

Prognózis

Az utóbbi 25 évben a szívtültetésen átesett betegek kilátásai orthotop eljárás során nagymértékben javultak, és az ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) adatai alapján (6. ábra) 2017 júniusáig bezáróan a következők voltak:¹⁷

- 1 év: 86,1%,
- 3 év: 78,3%,
- 5 év: 71,2%,
- 10 év: 58,3%.



6. ábra. Túlélési adatok szívtültetést követően

2009. augusztus 10-én bekövetkezett halálakor Tony Huesman volt az átültetett szívvel legtöbb ideig élő ember: 30 évet, 11 hónapot és 10 napot élt új szívvel.

Irodalom

1. **Barnard CN:** A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 1967; **41**: 1271–1274.
2. **Mehra MR, Canter CE, Hannan MM és mtsai, on behalf of the International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils:** The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016; **35**: 1-23.
3. **Mancini D:** Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010. Circulation 2010; **122**: 173-183.
4. **Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI és mtsai:** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant 2016; **35**: 1170-1184.
5. **Goda A, Lund LH, Mancini D:** The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. J Heart Lung Transplant 2011; **30**: 315.
6. **Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC és mtsai:** The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multi-organ Transplantation. J Heart Lung Transplant 2018; **37**: 1155.
7. **Botta, DM Jr:** Heart Transplantation Technique. Medscape 2014.
8. **Jacob S, Sellke F:** Is bicaval orthotopic heart transplantation superior to the biatrial technique? Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2009; **9**: 333–342.
9. **Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust:** Heart failure & transplant prescribing guidelines For Adult Patients in the Transplant Unit. 22nd edition (Aug 2012)
10. **JoAnn Lindenfeld, Miller GG, Shaker SF és mtsai:** Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Circulation 2004; **110**: 3858-386.

11. **Amarelli C, De Santo LS, Marra C és mtsai:** Early graft failure after heart transplant: risk factors and implications for improved donor-recipient matching. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; **15**: 57-62.
12. **Ingulli E:** Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Int J Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 61-74.
13. **Colvin MM, Cook JL, Chang P és mtsai; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and Resuscitation. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Com-**
- mittee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia:** Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; **131**: 1608-39.
14. **Shah KS, Kobashigawa JA:** Complications After Heart Transplantation in Adults: an Update. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2019; **7**: 27-35.
15. **Lee MS, Finch W, Weisz G és mtsai:** Cardiac allograft vasculopathy. *Rev Cardiovasc Med* 2011; **12**: 143-52.
16. **Grattan MT., Moreno-Cabral, CT, Vaughn AS és mtsai:** Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; **261**: 3561.
17. **Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC és mtsai:** The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; **38**: 1015-1066.

Levelezési cím: Dr. Balogh Orsolya
 Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet
 1096 Budapest, Haller utca 29.
 e-mail: obalogh@yahoo.com

GONDOLATOK ÉS KOMMENTÁR A KRÓNIKUS CORONARIA SZINDRÓMA 2019-ES ESC-AJÁNLÁSÁRÓL, A CORONARIA-CT-ANGIOGRÁFIÁRÓL

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) krónikus coronaria szindróma diagnózisának és kezelésének 2019-es ajánlásából teljesen kimaradt a hipertónia szerepe a krónikus coronaria betegségben, csak társbetegségként sorolják be. Jól ismert, hogy a coronaria-szívbetegek mintegy 50%-ában a hipertónia szerepelhet oki tényezőként, valamint hogy kevésbé hatásos önmagában az antiischaemiás kezelés a hipertónia célértékre való beállítása nélkül. Az ESC-ajánlásból kimaradtak: hipertónia által indukált angina, és ennek diagnosztikájában fontos vizsgálómódszer, az ABPM és a szimultán 24 órás EKG- és vérnyomás-monitorozás; a hipertóniára utalható, különböző módú echokardiográfiával felismerhető diasztolés diszfunkció szerepe; a mikrovaskuláris angina és rizikóstratifikációja; a vérnyomáscélérték elérésének fontossága. Az ESC-ajánlás a tünetekkel rendelkező kis és közepes preteszt-valsószínűségű betegeknél a cardio-CT-angiográfiát (CCTA) javasolja a terheléses EKG helyett, utóbbi korlátozott diagnosztikus értéke miatt, amely javaslat hazai elutasítása nem egyértelműen indokolható.

Kulcsszavak: krónikus coronaria szindróma, angina pectoris, hipertónia, egyidejű vérnyomás- és EKG-monitor

Szauder I: THOUGHTS AND COMMENTS ON THE 2019 ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC CORONARY SYNDROMES AND THE CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY.

SUMMARY: The 2019 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for the diagnosis and treatment of chronic coronary syndromes completely omitted the role of hypertension in chronic coronary heart disease, it is only classified as a comorbidity. It is well known that hypertension may be a causal factor in about 50% of coronary heart disease, and that antiischemic treatment alone is less effective without setting the targeted value of blood pressure. The following were not included into the ESC recommendation: hypertension-induced angina, and the fact that ABPM and simultaneous 24-hour ECG and blood pressure monitoring are important test methods in its diagnosis; the role of diastolic dysfunction which can indicate hypertension, and which can be recognized by different methods of echocardiography; microvascular angina and risk stratification; the importance of reaching the targeted blood pressure.

The ESC guidelines recommend cardio-CT angiography (CCTA) instead of exercise stress ECG in patients with the probability low and moderate symptoms in pretest, due to the limited diagnostic value of the latter. The refusal of these guidelines in Hungary is not clearly justified.

Keywords: chronic coronary syndrome, angina pectoris, hypertension, simultaneous 24-hour ECG and blood pressure monitoring

Magy Belorv Arch 2020; 73: 179–183.

A krónikus coronaria szindróma 2019-es ESC-ajánlása jelentős érdeklődést váltott ki a hazai kardiológiai körökben.^{1,2} Nem vagyok „elkötelezett guideline-hívó és -hirdető”, azonban ezek figyelembevételével mellett Sótónyi Péter intelmét követem: „A helyes orvosi gyakorlat, hogy az orvos időnként kérdőjelezze meg ismereteit, elsősorban azokat, amelyekben már hosszú ideje hisz, de azok idővel, új ismeretanyaggal gyarapodtak. A helyes cselekvés gyakorlata akkor erősödhet meg, ha az új befogadását a tapasztalat már igazolta” (Sótónyi

Péter. Magy Belorv Arch 2015; 6: 353.). Hasznos és igaz tanács, ugyanis már többször is igazolódott, hogy a gyakorlat próbája, visszaigazolása nélkül nem érvényes egy guideline. Ezt néhány kiragadott példán mutatom be:

- Itthon kevésbé ismert az ESC preoperatív preventív céllal alkalmazandó béta-receptor-blokád ajánlásának története: mivel a preventív hatással ellentétben a CV szövödmények száma növekedett, az ESC visszavonta (ún. Polderman-botrány).^{3,4}

- A 2013-as európai, angol és amerikai ajánlások különbözősége a béta-receptor-blokkoló antihipertenzív monoterápiás, elsőnek választandó alkalmazása tekintetében: ilyen alkalmazását 2018-ban már az ESC/ESH sem ajánlja.
- Az új amerikai hipertóniaajánlás (túlzott) célértekei, ezek tanulmányai, kritikája.^{6,7}
- A guideline-ok alapját képező, ún. randomizált, kontrollált tanulmányok (RCT-k) objektivitása tekintetében bizonyos kételyek vetődhetnek fel. Például: a randomizálás pontossága, ki ellenőrzi a betegbeválasztást, azt hogy valóban bevették-e a gyógyszert, és hogy a megfelelően alkalmazott statisztikai módszerek eredménye releváns-e vagy nem, a nagyobb számú alanyon kimutatott kisebb hatást tüntetik fel kedvezőnek. A kezelés követése, a visszajelzések hiánya. És a különböző érdekek? Szponzorációk hatása? Összefüggést mutattak ki az ipar támogatása és a tanulmányok eredményei között.^{8–11}

Jelen hipertónológus-kardiológusi szemszögű hozzászólásomat a hipertónia és az általa okozott hipertóniás ischaemiás szívbetegség kardiológiai alulrepresentáltsága motiválta, emiatt is szeretném az ajánlást ki egészíteni a gyakorló orvosok-kardiológusok számára. A hipertóniás szívbetegség (hypertensive heart disease) összetettebb jelentésű fogalma átvette a hipertóniás cardiomyopathia (hypertensive cardiomyopathy) fogalmát, s ennek egy része a hipertenzív (hipertóniás) ischaemiás szívbetegség (hypertensive ischemic heart disease).

Sajnálatos módon a hipertónia és annak szerepe a krónikus coronariabetegségben, az angina kiváltásában (a hipertóniaindukált angina pectoris felismerése és hatékony kezelése) még mindig alulrepresentált – amint az ESC-ajánlásból is látható –, nem csak a hazai kardiológiai gyakorlatban. Pedig jól ismert, hogy a coronariabetegségek (epicardialis és mikrovaskuláris) mintegy 50%-ában a hipertónia szerepelhet oki tényezőként, valamint hogy kevésbé hatásos önmagában az antiischaemiás kezelés a hipertónia célértékre való beállítása nélkül.¹² Számos tanulmány erősíti meg a szisztolés és diasztolés vérnyomás előrejelző szerepét a kardiovaszkuláris kimenetek tekintetében.^{13–19}

Kommentár az ESC-ajánláshoz

Tünetek

Mind az ébredés utáni, illetve reggeli és a nyugalmi angina, illetve a változó anginaküszöb esetében hangsúlyozandó a hipertónia szerepe, az általa kiváltott angina fontossága, amelynek felismerésére (hajnali-reggeli emelkedések, nondipper típusú hipertónia) az ABPM vagy szimultán 24 órás EKG- és vérnyomásmonitor alkalmas.^{2,13}

Diagnózis, a hipertónia szerepe

A coronariabetegség esetében a hipertónia társbetegségként történő besorolása nem megfelelő, ugyanis mintegy 50%-ban a hipertónia az oka a hipertóniás szívbetegség részeként létrejött hipertóniás ischaemiás (epicardialis és mikrovaskuláris coronaria-) szívbetegségnek, mint azt számos közlemény igazolja. Hangsúlyozandó, hogy elsődleges tennivalók között van a gyakran fel nem ismert hipertónia megfelelő diagnózisa (eseti méréseken túl ABPM), valamint az ABPM és a szimultán (egyidejű) ambuláns EKG- és vérnyomás-monitorozás alkalmazása a hipertónia kiváltotta, a vérnyomás emelkedésével szinkrón angina (néma ischaemia ST-eltérés), ritmuszavar detektálására.^{12–19}

A nyugalmi EKG és az ambuláns EKG-monitorozás nem adnak választ a hipertónia kiváltotta anginára, hangsúlyozandó, a nem kellő mértékben alkalmazott eszköz az ABPM, valamint a szimultán (egyidejű) ambuláns EKG- és vérnyomásmonitor szerepe.¹³

Echokardiográfia. Az egyéb eredetű mellkasi fájdalom hátterében a nem megfelelően beállított, vagy az eseti mérésekkel fel nem ismert hipertónia állhat. Ezekben az esetekben echokardiográfiával a hipertóniára utalható jelek felismerhetőek. Ilyen lehet a szöveti Doppler- (TDI-) echokardiográfiával felismerhető relaxációs zavar (a septalis anuluson mért E/E' érték 8–13 közötti „szürke zónának” tartott értékhatárában), amelyet a pulzatis Dopplerrel (PW-vel) mért E/A érték és a decelerációs idő nem minden esetben jelez. Ezekben az esetekben, tekintve a hipertónia legnagyobb incidenciáját a kardiovaszkuláris betegségek között, a hipertónia gyanúja is felvetendő.

Mikrovaskuláris angina

Hangsúlyozandó, hogy ennek – és az okaként szereplő mikrovaskuláris coronariabetegségnek – leggyakrabban oka a hipertónia és az általa okozott hipertóniás szívbetegség, figyelembe véve a felsorolt betegségek közül a hipertónia legnagyobb incidenciáját. Hipertóniás szívbetegségben kialakult krónikus coronariabetegség esetén helyesebb meghatározás: hipertóniás ischaemiás szívbetegség (hypertensive ischaemic heart disease). NB: a kardiológiai köztudatban ez a kórkép még mindig meglehetősen alulrepresentált.¹³

Rizikóstratifikáció

A nők mikrovaskuláris coronariabetegsége a szakirodalmi adatok szerint önálló entitás. Összetett tényezői vázlatosan: aspecifikus tényezők, hypooestrogenaemia, egyéb hormonális eltérések, proatherogenicus tényezők (hipertónia, dohányzás, hyperlipidaemia, metabolikus diszfunkció, gyulladásos betegségek), provasculopathia (korai menopauza, rizikófaktorok összegeződése). Itt is, mint a leggyakoribb ok, a hipertónia felderítésének-kezelésének fontossága hangsúlyozandó.¹³

Az antiischaemiás kezelés mellett a hipertónia megfelelő kezelése, a céltérték elérésének ellenőrzése otthoni mérésekkel, illetve ABPM, 24 órás EKG- és vérnyomásmonitor szimultán alkalmazásával. Számos tanulmány erősíti meg a szisztolés és diasztolés vérnyomás előrejelző szerepét a kardiovaszkuláris kimenetek tekintetében. Megemlítendő, hogy antianginás kezelésként a molsidomin (különösen retard formája) adjuváns szerként hatékonyan alkalmazható.^{5, 7, 12, 20–26}

A terheléses EKG hazai alkalmazásáról

A jelenleg általánosnak tekinthető hazai gyakorlatot – a terheléses EKG elsődleges alkalmazását a coronariabetegség diagnosztikájában – támogató közleményben a szerzők kifejtik, hogy méltánytalanul alulértékeltnek tekintik az ESC ajánlásában a terheléses EKG-t, hangsúlyozva a hazai alkalmazás elsődlegességét, fontosságát, részben annak könnyebb elérhetősége miatt.² Ajánlásukon túlmenően azonban a terheléses EKG a koszorúér-betegség diagnosztikájában még több olyan fontos, a kardiológus számára hasznos információt is ad, amellyel a CCTA nem rendelkezik. Bár ezek a coronariabetegség közvetlen diagnosztikájában kevésbé hasznosíthatóak, mint a CCTA, mégis az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában fontos adatok. Ilyenek: frekvenciareguláció (kronotróp inkompetencia felismerése), vérnyomás-reguláció (hipertóniás válasz jelentősége a hipertónia felismerésében, illetve alulkontrolláltságában), terhelésindukált a ritmuszavarok, kardiális teljesítményadatok: kettős szorzat, célfrekvencia elérése, MET-ben számított oxigénfogyasztás. Olyankor is alkalmazható, amikor a sugárterhelés nem ajánlott (pl terhesség).

Jól ismert ugyanakkor a terheléses EKG alacsony szenzitivitása, korlátozott diagnosztikus értéke, ezért az ESC ajánlásának megfelelően a coronariabetegség igazolására a legalkalmasabb noninvazív képalkotó módszer, a CCTA alkalmazandó.

Ha nincs lehetőség CCTA-ra, akkor végzendő el minden kis-közepes kockázatú betegnél a terheléses EKG. Egy új hazai diagnosztikus útvonal tervezésén túlmenően az eddigi irányelvek^{13, 27} pontosabb követése is szükséges a leggyakoribb hibák elkerülésére. A gyakorlat számára összefoglaltam a terheléses EKG értékelésének leggyakoribb hibáit vázlatosan (a kardiológia szakrendeléseinkre beküldött betegeknek észlelték alapján):

Alacsony szenzitivitásából adódó, korlátozott diagnosztikus értékének ismerete nem általános: negatív teszt lelet esetén félrevezető, ha ez szerepel: coronariabetegség kizárható, nem igazolható.

Gyakran elmarad:

- A preteszt-*valószínűség* (PTP) becslése. Megjegyzendő, hogy az ESC-irányelv az új PTP %-os megadásakor (melyet kiegészítettek a

dyspnoe formájában jelentkező angina besorolásával is) a korábban az obstruktív coronariabetegség köztes valószínűségével rendelkező betegek 50%-át <15%-ra módosították, mivel az újabb vizsgálatok alapján e betegek kardiovaszkuláris halálozása vagy a szívizominfarktus éves kockázata <1%. Az összes beteg 57%-át PTP <15%-ra sorolták be, ugyanis ennél az értéknél az obstruktív coronariabetegség valódi megfigyelt gyakorisága <5% volt. A PTP 5–15% között ajánlott noninvazív vizsgálatoknál figyelembe kell venni az álpozitív tesztek nagyobb valószínűségét is.

- Az új PTP bevezetése ugyanakkor azt is jelzi, hogy a betegeket nem szabad rutinszerűen közvetlenül invazív kivizsgálásra irányítani, kivéve, ha a klinikai vagy egyéb adatok nagymértékben utalnak obstruktív coronariabetegsége.
 - 6 MET vagy a célfrekvencia elérése alatt nem írják le, hogy coronariabetegség szempontjából diagnosztikailag nem teljes értékű a vizsgálat.
 - Hipertóniás terhelési válasznál elmarad a hipertónia lehetőségére-kivizsgálására való felhívás, ismert hipertóniásnál a kezelés módosításának javaslata.
 - Kettős szorzat értékelése.
 - Frekvenciareguláció értékelése (ha kronotróp inkompetencia van és az nem béta-receptor-blokkoló-szedés következménye, akkor ennek hangsúlyozása).
 - Maximális szívfrekvencia százalékában elért szívfrekvencia.
 - Teljesítmény MET-ben (mért vagy számított O₂-fogyasztás alapján).
 - Pozitív terheléses EKG esetében elmarad: a szignifikáns ST-eltérés(ek) mértéke és típusa, megjelölve az elvezetést, percben a visszaállítás idejét, a coronariabetegség posztteszt-*valószínűségét*. A PTP-t is figyelembe véve elemezve az álpozitív leletet adható kórképeket (pl. mitralis prolapsus, szívizombetegségek stb.).
 - Negatív esetben a coronariabetegség posztteszt-*valószínűsége*.
 - További vizsgálatok javaslata, ha coronariabetegség tekintetében nem interpretálható a vizsgálat, de erre klinikai gyanú van: nagy kockázat, jelentős a preteszt-*valószínűsége* stb.^{13, 27}

A cardio-CT-angiográfiás laborokról és vizsgálatokról

A terheléses EKG alacsony szenzitivitása, korlátozott diagnosztikus értéke miatt az ESC ajánlásának megfelelően a coronariabetegség igazolására – mint a legalkalmasabb noninvazív képalkotó módszer – a cardio-CT-angiográfia (CCTA) alkalmazandó.

Az általánosnak tekinthető – a coronariabetegség diagnosztikájára kevésbé alkalmas – hazai gyakorlatot a terheléses EKG-t támogató szerzők CCTA-t elutasító érvelése: „Miért gondoljuk, hogy 3648, 30 évnél idősebb dán egyén jól reprezentálja a teljes európai anginas betegpopulációt”.² Ezzel ellentétben számos, összesítve mintegy 86 000 esetet feldolgozó közlemény, hivatkozás található az ESC-ajánlás irodalomjegyzékében, valamint az általam gyűjtött irodalmak^{21–25, 28–31}, amelyek alapján joggal gondolhatjuk, hogy a CCTA jól reprezentálja az európai és magyar anginas – helyesebben: krónikus coronariabeteg – népességet.

A hazai CCTA-laborok száma valóban kevés, de utóbbi években növekvő számuk előremutató, öröndetes. Érdekes ellenpéldaként megnézni, vajon az invazív kivizsgálás milyen időhatárokkal érhető el. Tapasztalatunk szerint gyakran rövidebb a várakozási idő, mint a CCTA-vizsgálatra, az invazív profilú helyeken a gyorsabb elérhetőségű koronarográfiák pedig mintegy 20–30%-os nem szignifikáns coronariabetegséget mutatnak.

Ugyanakkor az újabb adatok szerint a nonobstruktív plakkok felismerésével a CCTA érzékenyebb lehet az invazív koronarográfiánál a betegek kockázatának megbecslésében. Prospektív klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az invazív koronarográfia a coronaria-CTA-hoz képest mintegy feleannyi coronariaszegmentumot ismer fel plakk-kal, továbbá a plakkok nagyságát is alábecsüli. Így az invazív koronarográfia a betegek kockázatát alábecsüli a nem obstruktív plakkok elégtelen mértékű felismeréséből adódóan. A nem kalcifikált plakkok CT-attenuációjának kvantitatív meghatározása javítja a coronaria-CTA diagnosztikai pontosságát az előrehaladott atheroscleroticus laesiók és a vékony sapkás fibroatheromák felismerése terén. Ezt a megfigyelést hisztopatológiai vizsgálatokkal támasztották alá. Az ún. „napkin-ring” jel nagy specificitással és magas pozitív prediktív értékkel előrehaladott laesiót jelez.

Ugyanakkor a CCTA önmagában nem ad választ a szívizom-ischaemiára, ugyanis a morfológiai kép (coronariaszűkület mértéke) alapján csak becslés lehetséges. Jól ismert, hogy az invazív vizsgálatoknál is CFR (coronary flow reserve), ill. FFR (fractional flow reserve) méréssel szükséges megállapítani az ischaemia mértékét, illetve hogy mely érszakasz igényel invazív beavatkozást. Erre a noninvazív CTFFR meghatározása ad lehetőséget, amely nagyobb diagnosztikus pontossággal rendelkezik a laeiospecifikus ischaemia azonosítását illetően az invazív FFR-méréshez képest. A CT-FFR-szimuláció kiváló reprodukálhatóságot mutatott.^{32–35}

Az új CT-FFR-technológia széles körű elterjedéséhez lényeges lenne elérni, hogy az megfelelő módon illeszkedjen a jelenlegi diagnosztikai és betegellátási útvonalakba, legyen pontos és jól reprodukálható, könnyen használható és költséghatékony. A helyben számolható CT-FFR-szimuláció előfeltétele a CT-kép

kiváló minősége, amely lehetővé teszi a koszorúerek pontos, szemiautomatikus szegmentálását. Ez azonban a technikai problémák (képminőség, szoftverek) mellett igen kevés helyen érhető el, még más országokban is. A szívizom-ischaemia igazolására további noninvazív lehetőségek az ún. hibrid képalkotó módszerek: a CCTA és SPECT egyidejű alkalmazása, valamint a SPECT, PET-CT, kontraszt-MRI és a stressz- (kontraszt-) echokardiográfia alkalmasak, ezek a CCTA-val nem észlelhető mikrovaskuláris coronariabetegség kimutatására is alkalmasak, de ezek elérhetősége még a CCTA-nál is korlátozottabb.

Mindenképpen javasolható kiindulásnak a terheléses EKG, de az is, hogy előre is lépünk. A terheléses EKG fontosságának hangsúlyozása mellett, szorgalmazzuk az ennél jóval érzékenyebb módszerek elérését, mert csak így előzhető meg, hogy ne kelljen egyre több infarktust regisztrálni.^{28–35}

Érdeemes lenne tehát elérni – meghatározva a szükséges vizsgálatok számát –, hogy minden kardiológiai centrumban, elsősorban a kórházakban, intézetekben, de akár a nagy forgalmú kardiológiai járóbeteg-rendeléseken is, legyen CCTA-berendezés.

Irodalom

1. **Knuuti J, Wijns W, Saraste A és mtsai:** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
2. **Tomcsányi J, Jánosi A, Turi-Kovács N:** Gondolatok a krónikus coronaria szindróma ESC ajánlásának hazai alkalmazásáról. Card Hung 2019; **49**: 424–426.
3. **Cole GD, Francis DP:** Perioperative β blockade: guidelines do not reflect the problems with the evidence from the DECREE trials BMJ 2014; **349**: g5210. doi: 10.1136/bmj.g5210
4. **Lüscher TF, Gersh B, Landmesser U és mtsai:** Is the panic about beta-blockers in perioperative care justified? European Heart J 2014; **36**: 2442–2444. doi: 10.1093/eurheartj/ehu056
5. **Szaunder I:** A béta-receptor-blokkoló monoterápia hatékonysága hypertóniában. A gyakorlat és az irányelvek ellentmondása. Magyar Belorv Arch 2017; **70**: 311–318.
6. **Bakris G:** Similarities and Differences Between the ACC/AHA and ESH/ESC Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Circulation Research. 2019; **124**: 969–971. doi: 10.1161/CIRC-RESAHA.118.314664
7. **Kiss I, Kékes E:** A SPRINT vizsgálat eredményeinek kritikája és gyakorlati értékelése. Hypert Nephrol 2017; **21**: 34–37.
8. **Yitschaky O, Yitschaky M, Zadik Y:** “Case report on trial: Do you, Doctor, swear to tell the truth, the whole truth and nothing but the truth?” (PDF). J Med Case Reports. 2011; **5**: 179. doi: 10.1186/1752-1947-5-179.
9. **Hollis S, Campbell F:** What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials”. Br Med J. 1999; **319**: 670–674. doi: 10.1136/bmj.319.7211.670.
10. **Moher D, Hopewell S, Schulz KF és mtsai, CONSORT 2010**

- explanation and elaboration:** updated guidelines for reporting parallel group randomised trials”. *Br Med J* 2010 340: c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
11. **Roseman M, Milette K, Bero LA és mtsai:** Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments *JAMA* 2011; **305**: 1008-1017. doi: 10.1001/jama.2011.257
 12. **Bangalore S, Messerli FH, Franklin SS és mtsai:** Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an INternational VErampil SR-trandolapril STudy (INVEST) analysis. *Eur Heart J* 2009; **11**: 1395-401. doi: 10.1093/eurheartj/ehp109. Epub 2009 Apr 7.
 13. **Szauder I:** Kardiológia és hipertológia gyakorló orvosoknak. Gyakorló Orvos Könyvtára. Budapest, Medicina, 2017; 62-66.
 14. **Kuroda K, Kato TS, Amano A:** Hypertensive cardiomyopathy: A clinical approach and literature review. *World J Hypertens* 2015; **5**: 41-52. doi:10.5494/wjh.v5.i2.41
 15. **Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Raggi P és mtsai:** Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hypertensive Heart Disease *Cardiology Clinics* doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2010.07.005>
 16. **Vidt DG, Prisant LM:** Hypertensive Heart Disease. *The Journal of Clinical Hypertension*. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.04119.x
 17. **Riaz K:** Hypertensive Heart Disease. *The Heart.org Medscape*. Dec 18, 2014, <https://emedicine.medscape.com/article/162449-overview>
 18. **Rosendorff C, Black HR, Cannon CP és mtsai:** Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; **115**: 2761-2788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183885
 19. **Szauder I:** Hipertóniás szívbetege. *Magyar Belorv Arch* 2019; **2**: 87-94.
 20. **Fragasso G:** High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996; **17**: 1482-1487.
 21. **Cecchi F:** Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; **11**: 349.
 22. **Galuska L:** Nukleáris kardiológia. In: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B (szerk.): Kardiológia. Alapok és irányelvek. Medicina, Budapest, 2010, 99-135.
 23. **Achenbach S:** Anatomy meets function modeling coronary flow reserve on the basis of coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1998-2000.
 24. **Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO:** Nuclear Cardiology. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P és mtsai (szerk): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015; 271-316.
 25. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Noninvasive methods for the assessment of CBF and MBF. In: Schindler TH, Dilsizian V (szerk.): Coronary Microvascular dysfunction. Springer Italia, Milan, 2014; 52-63.
 26. **Szauder I:** A szöveti Doppler-echokardiográfia jelentősége a hypertonia felismerésében a diasztolés funkciózavar kimutatásával (TDI versus hagyományos mérések). *Magy Belorv Arch* 2018; **5**: 257-262.
 27. **Jánosi A, Balogh I, Forster T és mtsai:** Terheléses kardiológiai vizsgálmódszerek ischaemiás szívbetegekben. Kardiológiai Szakmai Kollégium Irányelvek. www.mkardio.hu.
 28. **Koo BK, Erglis A, Doh JH és mtsai:** Diagnosis of ischemia causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia-causing stenoses obtained via noninvasive fractional flow reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1989-1997.
 29. **Szauder I:** Kardiológiai-hypertológiai praktikum. Medicina, Budapest, 2013; 45-47., 67-69., 146-147.
 30. **Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE és mtsai:** The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability *Eur Heart J* 2018; **39**: 3322-3330.
 31. **Tesche CH, De Cecco CN, Albrecht MH és mtsai:** Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve. *Radiology* 2017; **285**: 17-33. doi: 10.1148/radiol.2017162641
 32. **Piróth Zs:** A coronariafiziológia nem hyperaemiás indexei. *Card Hung* 2019; **49**: 409-417.
 33. **Donnelly PM, Kolossvary M, Karady J és mtsai:** Experience With an On-Site Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Algorithm for the Assessment of Intermediate Coronary Stenoses. *Am J Card* 2018; **121**: 9-13.
 34. **Drobni Zs, Karády J, Maurovich-Horvat P:** Szív-CT szerepe a cardiovascularis rizikóbecslésben. *Magyar Családorvosi Lap* 2015; **5**: 40-42.
 36. **Maurovich Horvat P:** A szív komputer-tomográfiás vizsgálatának új klinikai perspektívái. MTA Doktori Értekezés Tézisei, 2018; 19-27. <https://mta.hu/doktori-tanacs/folyamatban-levo-doktori-eljarasok-105296>.

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

HAEMOPHILIA A ÉS B, GÁTLÓTESTES HAEMOPHILIA

Dr. Nagy Ágnes

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A haemophilia A és B X-kromoszómához kötött öröklődő vérzékenységek. Előfordulásuk a teljes népességben 1 : 10 000. A betegségek hátterében számos különböző mutáció állhat, de súlyos A haemophiliában a leggyakoribb az intron 22 inverzió. A laboratóriumi vizsgálatokban az APTI megnyúlását találjuk, a pontos diagnózishoz a VIII-as és IX-es véralvadási faktorok aktivitásának mérése szükséges. Súlyos haemophiliásoknál a reziduális faktoraktivitás <1%, közepesúlyosban 1–5%, enyhe haemophiliában pedig 5% felett van. A súlyos haemophiliás betegek kisgyermekkoruktól véreznek. Jellegzetes az ízületi vérzés, következményes arthropathiával, de bármely más helyen is jelentkezhet vérzés. A vérzések lehetnek életet veszélyeztetőek is. A terápia bázisa a faktorpótlás. A faktorpótlás történhet on demand vagy profilaxis formájában. A beadott hiányzó véralvadási faktor lehet plazmaeredetű, rekombináns vagy speciális technikával gyártott hosszított felezési idejű. Egyre elterjedtebb a személyre szabott profilaxis. A legsúlyosabb szövődmény az inhibitorképződés. Ilyenkor az aktuális vérzést bypasskészítményekkel (rFVIIa, APCC) kell kezelni. Az inhibitor eliminálása immuntolerancia-indukcióval lehetséges. Újabban már rendelkezésre áll bispecifikus monoklonális antitest (emicizumab) is az A haemophilia kezelésére. A szerzett haemophilia ritka immunológiai megbetegedés, ami korábban nem vérzékeny egyéneknél jelentkezik. Az esetek 22%-ában életet veszélyeztető vérzés is kialakulhat. A betegség hátterében immunológiai vagy malignus betegség is állhat, de jelentős részben ismeretlen okú. Kezelése aktuális vérzés esetén bypasskészítmény. Az inhibitor eradikációjára immunszuppresszív terápiákat használnak, egységes protokoll nincs.

Kulcsszavak: haemophilia, kezelés, profilaxis, inhibitorok

Nagy A: HEMOPHILIA A AND B, ACQUIRED HAEMOPHILIA

SUMMARY: Hemophilia A and B are X linked recessive inherited bleeding disorders with an incidence of approximately 1 in 10 000 individuals. Hemophilia A and B may be caused by many different mutations of genes FVIII, FIX respectively. In severe hemophilia A, however, inversion of intron 22 is the most common. Hemophilia is suspected when laboratory screening tests reveal prolonged activated thromboplastin time (APTT) yet an accurate diagnosis requires coagulant activity measurement of factors VIII and IX. Patients with severe hemophilia are considered to have <1% factor activity, individuals with moderate hemophilia have factor level ranging 1-5% while in mild cases it is more than 5%. People with severe hemophilia suffer from bleeding episodes from an early age. Bleeding into joints is typical leading to arthropathy. Life threatening bleeding may occur in any parts of the body. The basis of therapy is factor replacement delivered either on demand or prophylactic. The supplemented coagulation factor may be plasma-derived, recombinant or extended half-life produced by a specialized technique. Personalized prophylaxis is becoming increasingly widespread. The most serious complication is inhibitor formation. In case of actual bleeding the recommended treatments are bypass preparations (rFVIIa, APCC). Immune Tolerance Induction (ITI) is a feasible protocol of inhibitor eradication. Nowadays bispecific monoclonal antibody (emicizumab) is also available for the treatment of hemophilia A. Acquired hemophilia (AH) is a rare autoimmune disorder characterized by bleeding occurring in patients with a personal or family history negative for hemorrhage. Life-threatening bleeding may occur in 22% of cases. The disease may be due to immunological or malignant diseases, but with largely unknown origin. The treatment of bleeding in acquired hemophilia is by using non-factor bypassing agents. Immunosuppressive therapies are used to eradicate the inhibitor, but there is no uniform protocol.

Keywords: hemophilia treatment, prophylaxis, inhibitors

Magy Belorv Arch 2020; 73: 184–191.

Haemophilia A és B

Az A haemophilia a VIII-as faktor (FVIII), a B haemophilia pedig a IX-es véralvadási faktor (FIX) defek-

tusa miatt kialakuló, élethosszig tartó, változatos súlyosságú vérzékenység. Mindkettő X-kromoszómához kötött, recesszív módon öröklődik, ezért az érintett férfiak a betegek. A hordozó (carrier) nők csak ritkán

vérzékenyek. A haemophiliák előfordulása a teljes népességben 1 : 10 000. A WHF adatai szerint a világon hozzávetőlegesen 400 000 haemophiliás él, de alig több mint százezer beteg ismert, így a betegek jelenleg csupán egynegyede részesül valamilyen szintű ellátásban. Az esetek 80–85%-a A típusú, 15–20%-a pedig B típusú haemophilia. A két betegség klinikai képe és kezelési elve nagyfokban hasonló.^{1,2}

Genetikai háttér

A VIII-as és a IX-es faktor génjei az X kromoszóma q28-as és q27-es régiójában találhatók. Mindkét betegség hátterében változatos genetikai eltérések lehetnek. Az esetek harmadában a családban újonnan kialakult mutáció okozza a betegséget. A súlyos A haemophiliás betegek közel felénél a 22-es intron inverziója mutatható ki.³ A családi anamnézis alapján obligát hordozók: 1. a haemophiliás apák lánygyermekei, 2. azok a nők, akiknek két haemophiliás gyermekük van, 3. azok az anyák, akiknek egy haemophiliás gyermek mellett van más haemophiliás, vagy ismert hordozó személy is a családjában. Lehetséges hordozók a haemophiliás betegek lánytestvérei és anyai ágú női hozzátartozói.⁴

A vérzékenység kialakulásának mechanizmusa

A IX-es faktor aktivált formája (IXa) szerin-proteáz enzim, amely képes a X-es faktor aktiválására. A VIII-as faktor nem rendelkezik enzimatisz aktivitással, hanem a fenti reakcióban a foszfolipid (thrombocyta-) felszíneken a IXa kofaktoraként katalizálja az aktivált X-es faktor (Xa) termelődést. A VIII-as és IX-es faktor deficiencia következménye tehát azonos: a csökkent Xa képződés miatt a véralvadás aktivációjakor drámaian csökken és elhúzódik a trombin termelődése, ami miatt a kialakuló fibrinháló gracilis, a véralvadék kicsiny és sérülékeny, amit a fibrinolitikus rendszer gyorsan eliminál.⁵ Az alvadék sérülékenysége miatt gyakori az utóvérzés. A közös patomechanizmus alapján érthető, hogy az A és B haemophilia klinikai képe hasonló. Az újabb kutatások szerint a B haemophiliás betegeknél a körlefolyas némileg enyhébb lehet.

Laboratóriumi tesztek

A szűrő laboratóriumi tesztek közül jellemző a normális protrombin- (PTR) és trombinidő (TI) mellett az aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI) izolált megnyúlása, amely normál plazmával korrigálható. A

normál kevert plazma aktivitását 100%-nak véve az egészséges emberek faktorszintje 0,5–1,5 IU/ml (50–150%). A betegségek diagnózisát az alacsony VIII-as, vagy IX-es faktor aktivitás (<0,4 IU/ml, <40%) igazolja. A haemophiliás betegek kezelése során a VIII-as vagy a IX-es faktor koagulációs aktivitását gátló antitest, ún. inhibitor jelenhet meg. Inhibitor jelenléte esetén keveréses tesztben a beteg plazmájához hozzáadott normál plazma a megnyúlt APTI értéket nem javítja. Ilyenkor az inhibitor titerét hígítási sorral lehet megmérni, majd Bethesda-egységben (BE) megadni. 1 BE inhibitor a kevert plazma VIII-as vagy IX-es faktor mennyiségének 50%-át inaktíválja 2 óra alatt 37 °C-on. Öt BE alatt alacsony titerű, e felett magas titerű inhibitor jelenlétéről beszélünk.^{6,7}

Klinikai kép

A betegség súlyosság szerinti osztályozása a reziduális (szubsztitució nélküli) faktor aktivitás alapján történik (1. táblázat).

1. táblázat. A haemophilia klinikai súlyosság szerinti besorolása		
Súlyosság	Faktorszint % aktivitás (IU/ml)	A vérzés jellege
Súlyos	1% (<0,01)	Spontán vérzés, főként az ízületekben és az izmokban
Középsúlyos	1–5% (0,01–0,05)	Spontán vérzés ritka, de súlyos vérzés traumánál, műtétnél
Enyhe	6–40% (0,05–0,40)	Súlyos vérzés nagy traumánál vagy műtétnél

A haemophiliás betegek vérzéseinek gyakorisága és súlyossága függ a genetikai eltérés jellegétől, amely alapvetően befolyásolja a faktoraktivitást. A betegség klinikai megjelenését, fenotípusát azonban más tényezők is befolyásolhatják, pl. az egyidejűleg thrombophiliára hajlamosító tényezők jelenléte. A súlyos haemophiliás betegekben kisgyermekkoruktól megjelennek a bevézések spontán vagy trauma elszenvedése után. A betegség első jele lehet cephalhaematoma születéskor, de a mozgás fejlődésével az ízületi és egyéb lokalizációjú vérzések is megjelennek. A haemophiliás vérzés-típusok gyakoriságát a 2. táblázat mutatja.

A haemophiliára jellegzetes az ízületi vérzés, amely

Rövidítések: AAV: adenoasszociált vírus; ABR: éves vérzésszám; aPCC: anti-inhibitor coagulant complex, FEIBA; APTI: aktivált parciális tromboplasztinidő; BE: Bethesda-egység; EACH2 regiszter: The European Acquired Haemophilia Registry; FVIII: VIII-as véralvadási faktor; FIX: IX-es véralvadási faktor; DDAVP: dezmozopresszin (1-dezamino-8-D-arginin-vazopresszin); ITI: immuntolerancia-indukció; Porcin FVIII: sertés VIII-as faktor; rBDD: rekombináns B domén deletált; rBDT: rekombináns B domén trunkált; rFVIIa: rekombináns aktivált VII-es véralvadási faktor; sc.: subcutan; WHF: World Hemophilia Federation

2. táblázat. Haemophiliás vértípusok gyakoriság szerint

Vértípus	Gyakoriság
Haemarthros	70–80%
Izom/lágy rész	10–20%
Egyéb nagy vérzés	5–10%
Központi idegrendszeri	<5%

minden súlyos vérzékeny betegnél előfordul és a bevértések 70–80%-át teszi ki. Az ízületi bevértések és a következményesen kialakuló haemophiliás arthropathia meghatározó szerepet játszik a betegek életminőségének alakulásában. Gyakoriak az izomközi bevértések, amelyek következtében veszélyes compartment szindróma jöhet létre. A kiterjedt intramuscularis haematomák ún. haemophiliás pseudotumorkok kialakulását idézik elő durva csont- és lágyrész-destrukciókkal.⁸ A központi idegrendszeri vérzés ritkább, de az elhelyezkedés miatt életveszélyes komplikációnak számít. A spontán retroperitonealis, iliopsoas, retropharyngealis és gastrointestinalis vérzések sürgősségi ellátást követelő, életet veszélyeztető vérzések lehetnek.

A vérzések a kiváltó ok szerint három csoportra oszthatók: 1. spontán, 2. trauma hatására, 3. invazív beavatkozást követően kialakuló vérzések.

Kezelés

Célja a vérzések hatékony megelőzése és kezelése. Legelterjedtebb kezelési mód a hiányzó faktor pótlása specifikus faktorkoncentrátumokkal.

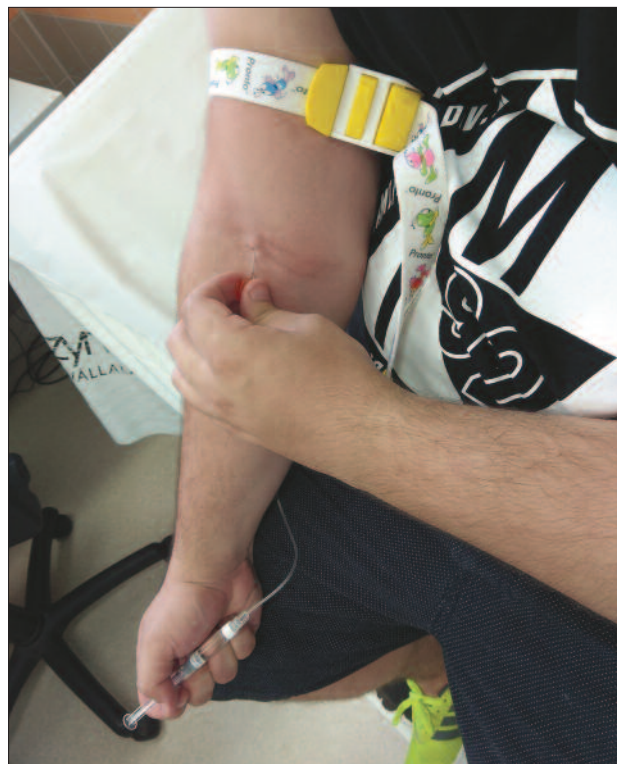
Komprehenzív ellátás

A vérzékeny betegek ellátása világszerte, így Magyarországon is, erre szakosodott centrumokban és kezelőhelyeken történik. A komprehenzív ellátás magában foglalja a társszakmák együttműködését, a szakdolgozói háttérrel, a gyógytorna lehetőségét és a genetikai tanácsadást is.

Kezelési módok

Kontrollált otthoni kezelés (KOK). Az egészségügyi miniszter 24/1998. (XII.27.) Eü. M. rendelete az örökletes vérzékeny betegek otthoni kezeléséről 1999 óta lehetővé tette, hogy a betegek otthonukban megkezdhesék a vérzések elsődleges ellátását, illetve profilaxist alkalmazzanak. A betegek öninjekciózással alkalmazzák a faktorpótlást otthonukban (1. ábra).⁹

On demand kezelési mód. A beteg csak a bevértések alkalmával részesül faktorpótlásban. A kezelésnek ez a módja nem előzi meg az ismételt vérzések jelentkezését és a következményes arthropathia kialakulását (2. ábra). Életveszélyes vérzés is könnyen kialakulhat, ezért csak enyhe haemophilias betegek ritkán előfordu-



1. ábra. Profilaktikus kezelésben részesülő haemophiliás beteg VIII-as faktort ad magának



2. ábra. On demand kezelési móddal kezelt beteg: súlyos térdízületi arthropathia izomsorvadással

ló vérzéseire ajánlott, a súlyos vérzékenyek kezelésére nem ideális, csak akkor javasolt, ha a profilaxis alkalmazása nem oldható meg.

Profilaktikus kezelési mód. A súlyosan vérzékeny és a gyakran vérző középsúlyos állapotú betegeknek ajánlott kezelési mód. Bevezetése Inga Marie Nilsson svéd orvosnő nevéhez kötődik, akinek az elve az volt, hogy heti többször alkalmazott rendszeres faktorpótlással meg lehet előzni az ismételt vérzékes epizódokat és az ízületi deformitások kialakulását.¹⁰ Ideális profilaktikus kezelés mellett a beteg éves vérzésszáma (annual bleeding rate, ABR) alacsony, legfeljebb csak néhány kisebb áttöréses vérzés alakul ki.¹¹ A profilaxis ma már világszerte elterjedt kezelési mód, amely drámaian megjavította a haemophiliás betegek életminőségét, elkerülhetővé teszi az ízületi deformitások kialakulását és az életveszélyes vérzéseket. A profilaxis alkalmazási gyakorisága függ az adott faktor felezési idejétől. A profilaktikus faktorpótlást A haemophiliában heti $3 \times 25\text{--}50 \text{ E/ttkg}$, B haemophiliában heti $2 \times 20\text{--}50 \text{ E/ttkg}$ dózisban alkalmazzuk. Magyarországon a betegek kezelése kisgyermekkorban kezdődik az ún. kis dózisú profilaxissal, ami kevesebb inhibitor képződésével jár, mint más kezelési típusok. A fix dózisú profilaxis hatékonyan megelőzi a vérzéseket és stabilizálja az ízületek állapotát.¹² Az utóbbi években azonban paradigma-váltás figyelhető meg a betegek kezelésében. Egyre inkább az *individualizált kezelési típus* kerül a figyelem előterébe.^{13, 14} Az egyénre szabott kezelés figyelembe veszi az adott beteg farmakokinetikai profilját, a beteg ízületi státuszát, aktivitását. A profilaxis dózisát és gyakoriságát úgy állítják be, hogy a két profilaxis között tapasztalható legalacsonyabb faktorszint (trough level – völgyérték) mellett is biztonságosan vérzésmentes legyen a beteg. Az ideális völgyérték az egyes betegekben más és más lehet, de legalább 2% szükséges, ha a beteg nem végez fizikai munkát.^{15–17}

Készítmények. Faktorpótlásra nagy vírusbiztonságú, plazmaeredetű, valamint rekombináns faktorkészítmények állnak rendelkezésre. A legmodernebb, negyedik generációs termékek előállítására humán sejtsoron történik, a gyártás során nem alkalmaznak humán vagy állati eredetű fehérjét. A protein terciér szerkezete nagyon hasonló az endogén FVIII-éhoz. A FVIII felezési ideje 8–12 óra. Vérzés esetén a profilaxisnál intenzívebb faktorpótlás szükséges: FVIII-pótlás esetén naponta általában kétszeri bolus injekciót alkalmazunk. A IX-es faktor felezési ideje hosszabb a VIII-as faktornál (16–18 óra), így B-haemophiliás betegnél naponta egyszeri FIX-pótlás is elegendő lehet.

A faktorpótlás során elérni kívánt faktorszintet vérzéstípusok szerint a 3. táblázat foglalja össze.

Hosszított felezési idejű (EHL) készítmények. Sok próbálkozás történt a faktorkészítmények félétidejének nyújtására, amelynek FVIII esetén a von Willebrand-faktor felezési ideje szab határt. A faktor felezési idejét nyújtani lehet pegylációval vagy fúziós proteinek alkalmazásával (pl. fúzió az immunglobulin Fc-ré-

3. táblázat. A faktorpótlás adagja és annak időtartama az egyes vérzéstípusoknál

Vérzés súlyossága	Kívánt faktorszint	Időtartam
Enyhe vérzés	30%	1–3 nap
Súlyos vérzés	30–50%	3–4 nap
Életveszélyes	80–100%	10–14 nap

giójával vagy albuminnal). A hosszított felezési idejű FVIII készítmények felezési ideje 14–19 óra, ezért ritkább alkalmazást tesznek lehetővé (heti 2-szer). (Készítmények: Elocta: rBDD-FVIII-Fc fúziós fehérje, Adynovi: PEGylált rFVIII fehérje, Esperoct: GlycoPEGylált rBDT-FVIII fehérje). B-haemophilia esetében hosszabb, 82–102 órás felezési időt is el lehet érni az új típusú készítményekkel, profilaktikus célból hetente, kéthetente alkalmazzuk (Alprolix: rFIX-Fc fúziós fehérje, Idelvion: rFIX-albumin fúziós fehérje, Refixia: GlycoPEGylált rFIX készítmény).^{18, 19}

Nem faktoralapú új kezelési lehetőségek. Emicizumab (Hemlibra): Az emicizumab egy rekombináns humanizált bispecifikus monoklonális antitest, amely a IXa és X-es faktorokhoz egyidejűleg kötődik, ezáltal összekapcsolja a két molekulát. Funkciójában a VIII-as faktor szerepét helyettesíti a véralvadási kaskádban, ugyanakkor nem lép interakcióba a VIII-as faktor elleni antitestekkel. A molekula gyökeresen új megközelítést alkalmaz a haemophiliás betegek kezelésében. Előnye a subcutan alkalmazhatóság, heti, kétheti vagy négyheti gyakorisággal lehet adni. Az emicizumab az inhibitoros és nem inhibitoros veleszületett A-haemophiliás betegek profilaxisára törzskönyvezett készítmény. Fontos megjegyezni, hogy az emicizumab akut vérzések kezelésére nem alkalmas. Az emicizumab használata mellett is előfordulhatnak áttöréses vérzések, ekkor inhibitoros betegeknel bypasskészítményt, rFVIIa-t (NovoSeven) vagy APCC-t (FEIBA) lehet alkalmazni. Nagy dózisú APCC alkalmazása mellett thromboticus microangiopathia (TMA) kialakulását észlelték több alkalommal, ezért az APCC napi adagja nem haladhatja meg a 100 U/kg-ot . Lehetőség szerint az áttöréses vérzések kezelésekor az rFVIIa-t kell előnyben részesíteni. Nem inhibitoros haemophiliás betegek áttöréses vérzéseinek kezelésére plazmaeredetű vagy rekombináns VIII-as faktor is adható, célszerű a betegnél korábban alkalmazott készítmény használata. Az emicizumab alkalmazása mellett az éves vérzésszám (ABR) drámai csökkenése figyelhető meg mind az inhibitoros, mind a nem inhibitoros betegeknel.²⁰

Fitusiran. Működésének lényege a véralvadást gátló antitrombin termelésének szuppressziója. Alacsony antitrombinszint mellett a véralvadási rendszer új egyensúlya jön létre haemophiliás betegekben, jelentősen kisebb vérzési gyakorisággal. A szer sc. alkalmazható, havonta egy alkalommal. Egyelőre még klinikai vizsgálatokban tesztelik.²¹

Concizumab. Humanizált monoklonális antitest, amely a TFPI (tissue factor pathway inhibitor) hatását blokkolja, így csökkenti a haemophiliás vérzések gyakoriságát. Subcutan alkalmazható, a klinikai vizsgálatok jelenleg folynak, Ib fázis sikeresen lezárult.²¹

Génterápia. Ígéretes génterápiás vizsgálatok folynak haemophiliás betegek kezelésére elsősorban AAV (adenoasszociált vírus)-mediált géntranszferrel.²³

Kiegészítő/alternatív gyógyszeres kezelés

1. Dezmozepresszin: A DDAVP emeli a VIII-as és a von Willebrand-faktor szintet, alkalmazása alternatív lehetőség enyhe és közepes súlyos haemophiliában kis sérülés esetén. Adagja: 0,3 µg/ttkg. Súlyos vérzékeny betegek kezelésére nem alkalmas.
2. Antifibrinolitikumok: Tranexamsav 3-4 g/nap adagban 5-10 napig alkalmazva hatékony nyálkahártyavérzésekre (orrvérzés, fogászati vérzés). Kontraindikált urológiai vérzésnél, és nem adható együtt aPCC-vel.
3. Nem javasolt a nem szteroid gyulladáscsökkentők (kivéve a COX-2-gátlók) adása. A paracetamol/acetaminophen biztonságos szerek a fájdalomcsillapításra.
4. Nem javasolt intramuscularis injekció adása.

Nem gyógyszeres kezelés

A haemophiliás betegeknél a faktorpótlás mellett gondot kell fordítani arra, hogy a bevérzett izom vagy ízület nyugalomba kerüljön, a területet jegelni kell 20 percig 6 óránként, de nem direkt a bőrrel érintkező módon. A végtagot fel kell polcolni. (RICE: rest, ice, compression, and elevation.)

A haemophiliás vérzés kezelését lehetőség szerint minél hamarabb, de legalább 2 órán belül el kell kezdeni. Nem szabad megvárni a klinikai tünetek kialakulását. Felnőtt betegek rendszerint jelzik a vérzés megindulását, amit „aura”-szerűen élik meg. A kezelés korai megkezdése gyakran megállítja a vérzést és ezzel megelőzi szöveti károsodás kialakulását.

Fizikai aktivitás: Akut bevérzés esetén nem ajánlott a fizikai aktivitás, a nem gyógyszeres terápiánál megadottak szerint kell eljárni. Vérzés után fokozatosan kell visszatérni a fizikai aktivitásra.

Vérzékeny betegek sürgősségi ellátása

A vérzékeny betegek sürgősségi ellátásánál a legfőbb szempont az, hogy a beteg a diagnosztikus tevékenységek előtt kapja meg az első faktorpótlást.

A faktorpótlás indikációi:

- ízületi vagy izombevérzés gyanúja,
- sérülés a fej, nyak, szem, száj területén jelentős vérzéssel,
- újonnan jelentkező szokatlan fejfájás, különösen sérülés esetén,

- duzzanat, fájdalom jelentkezése bármely testtájon,
- sérülések, nyitott sebek, amelyek sebészeti beavatkozást igényelnek,
- baleset vagy trauma utáni állapot, amely belső vérzéshez vezethet,
- invazív vagy sebészeti beavatkozás szükségessége,
- gyomor-bél rendszeri vérzés,
- törés, ízületi diszlokáció, rándulás.

Életveszélyes vérzés esetén az első dózis a következő legyen, függetlenül a haemophilia súlyosságától: A-haemophilia: FVIII-koncentrátum 40-50 E/kg, B-haemophilia: FIX-koncentrátum: 100-120 E/kg 15 éves kor felett, 135-160 E/kg 15 éves kor alatt a IX-es faktor alacsonyabb biohasznosulása miatt.

Hordozók (carrierek) ellátása

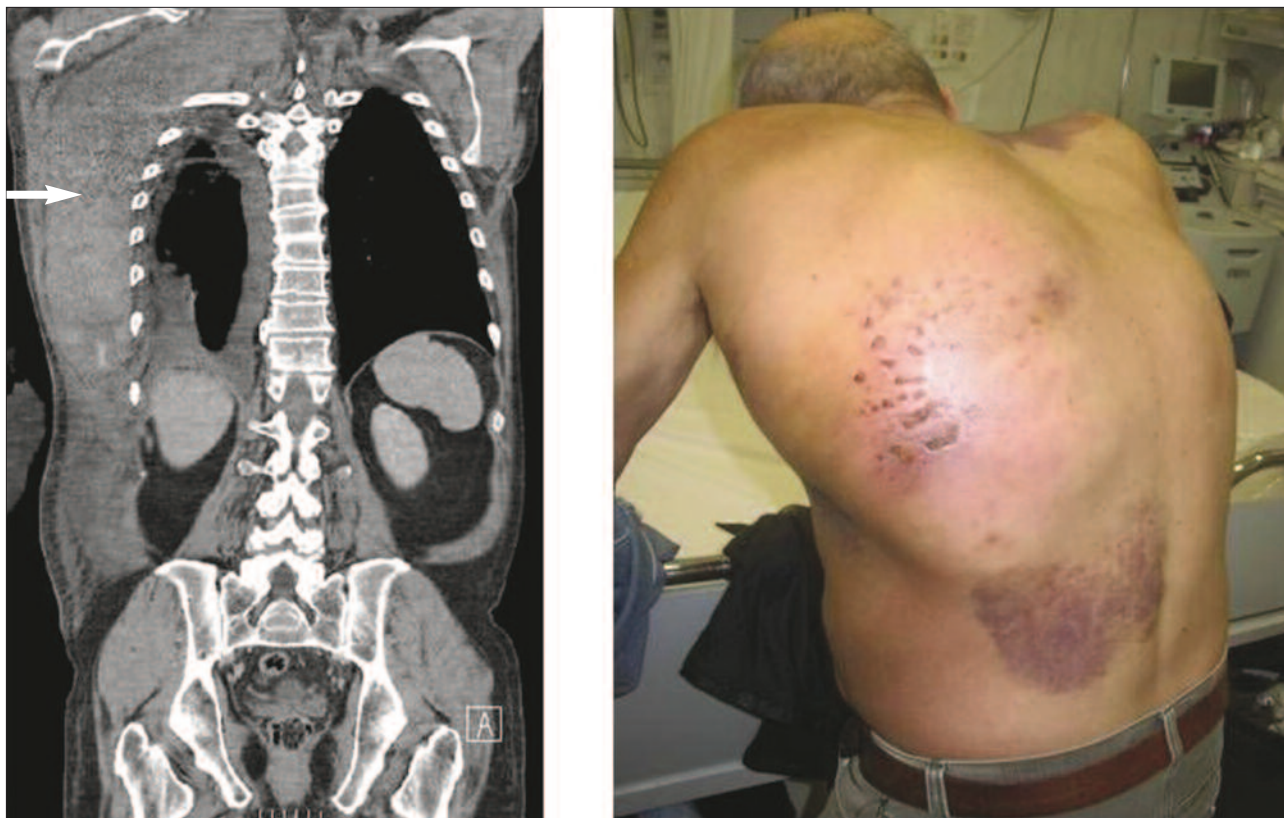
A legtöbb hordozó tünetmentes. Ritkán a hordozók is lehetnek vérzékenyek, menorrhagia és a posztoperatív vérzés a leggyakoribb tünet. Minden obligát vagy lehetséges hordozó esetén meg kell mérni az FVIII-aktivitást, különösen invazív beavatkozás vagy szülés esetén, és a mért faktorszintnek megfelelően kell a beteget kezelni. A legtöbb hordozónál a faktorszint 50% körül van, de ritka esetekben lehet 5% alatti. A menorrhagia tüneteinek kezelésében hasznos a fogamzásgátlás és az antifibrinolitikus szerek használata. A VIII-as faktor szintje szignifikánsan növekszik terhesség alatt, a IX-es faktor szintje azonban általában nem változik.

Genetikai tanácsadás, praenatalis szűrés

A biztos vagy lehetséges carriereknél a genetikai vizsgálatot még a tervezett terhesség előtt tanácsos elvégezni családvizsgálattal együtt. A súlyos haemophiliás családoknál lehetőség van praenatalis diagnosztikára chorionboholy-mintavétellel, amely a terhesség 9-14. hetéig a legideálisabb, vagy amniocentesissel a terhesség 15-17. hetében. Fontos, hogy a beavatkozások során, amennyiben szükséges, az anya faktorpótlásban részesüljön a vérzékes szövödmények megelőzésére. Több országban lehetőség van preimplantációs diagnosztikára is.

Inhibitorképződés veleszületett vérzékenységben szenvedő betegeknél

A faktorpótlás egyik legsúlyosabb szövödménye az inhibitorképződés, azaz faktorelles neutralizáló alloantitestek megjelenése a keringésben. A beadott faktor felezési ideje megrövidül. Inhibitor elsősorban az első 20 expozíciós napon alakul ki. Súlyos A-haemophiliában 25-30%-ban, míg B-haemophiliában csupán 3-5%-ban jelenik meg. Ilyenkor a beadott faktor hatástalanná válik és vérzékes szövödmények jelennek meg.



3. ábra. Inhibitoros haemophiliás beteg életet veszélyeztető hátizombevérzése.

A CT-képen haematomának megfelelő elválkozás látható (nyíl) bal oldalon a mellkasfal, illetve a hasfal rétegei között lateralisan és dorsalisán, axiális síkban legnagyobb átmetszetében 20 × 7 cm-es nagyságú

Az inhibitoros beteg állandó életveszélynek van kitéve; nagy izomközti vagy koponyaüri vérzések is előfordulhatnak (3. ábra).

Az inhibitoros betegek kezelésének két sarkalatos pontja van:

1. Az aktuális vérzés megszüntetése bypasskészítményekkel: rekombináns FVIIa vagy aPCC (aktivált protrombinkomplex koncentrátum) adásával. Az rFVIIa dózisa 90 µg/kg 2 óránként, az aPCC egyszeri adagja 50–100 E/ttkg, de maximálisan naponta 200 E/ttkg adható. Mindkét szert a vérzés megszűnéséig kell alkalmazni.²⁴
2. Az inhibitor eradikációja, amely immuntolerancia-indukciós kezeléssel (ITI) történik. Az ITI kezelés lényege nagy dózisú faktor adása naponta egy vagy két alkalommal. A különböző protokollok eltérő dózisokat alkalmaznak, 50–200 E/ttkg napi dózis is elfogadott. Az ITI kezelés eredménye, hogy az inhibitor eltűnik a keringésből, ezért normalizálódik a VIII-as faktor felezési ideje, és a beadott faktor visszanyerése a számított értéknek megfelelő. Az ITI kezelés a betegek közel 70%-ában sikeres, ami az életminőséget javítja, és a betegek visszatérhetnek a

korábban alkalmazott faktoralapú kezelésre.²⁵ Sikertelen ITI után aPCC-profilaxis alkalmazható. Az ITI kezelés hossza másfél év is lehet. Sikertelen ITI után egyre gyakoribb a nem faktoralapú emicizumab (Hemlibra) alkalmazása.

Szerzett haemophilia

A szerzett haemophilia autoimmun megbetegedés, amely korábban nem vérzékeny, negatív családi anamnézisű egyénekben jelentkezik. A vérzés változó súlyosságú lehet az enyhe bevérzéstől az életveszélyes vérzésig. A mortalitás elérheti a 9–22%-ot. A diagnózis gyakran késedelmes, mivel a betegeknél nincs megelőző tapasztalat vérzékenységre. A betegség patomechanizmusa FVIII-ellenes, leggyakrabban IgG4 típusú autoantitestek megjelenése a keringésben, amelyek blokkolják az endogén VIII-as faktor koagulációs aktivitását. Ritka betegség, incidenciája 0,5–2/1 millió beteg/év. Minden életkorban előfordulhat, de gyermekkorban nagyon ritka. A laboratóriumi leletek izolált, normál plazmával nem korrigálható APTI-megnyúlást, alacsonyabb FVIII-aktivitást és inhibitor jelenlétét mutatják.

Etiológia

A betegek felénél nem találunk etiológiai tényezőt (idiopathiás forma), máskor malignus betegség, immunológiai megbetegedés is kiválthatja, de megjelenhet a post partum periódusban is.

Klinikai kép

A szerzett haemophiliát elsősorban a szövetrokóti vérzések jellemzik. Az izületi és a központi idegrendszeri vérzés ritka. A reziduális FVIII-aktivitás nem korrelál a vérzések súlyosságával.

Kezelés

Kezelésének alapja, a veleszületett haemophiliához hasonlóan, az aktuális vérzések ellátásából és az inhibitor eradikációjából áll.

A *vérzéses szövödmények ellátására* a veleszületett inhibitoros haemophiliás betegekhez hasonlóan bypass-készítmények alkalmazhatóak. Az aPCC dózisa 100 E/kg egyszeri dózis, max. 200 E/kg/nap. A rFVIIa dózisa 70–90 µg/kg 2–3 óránként a vérzés megszűnéséig.

A rekombináns porcin VIII-as faktor (susoctocog alfa) alkalmas szerzett inhibitoros haemophiliás betegek kezelésére. Ajánlott kezdő adag 200 E/ttkg/nap.

Az *inhibitor eradikációjára* prospektív vizsgálatok adataival megerősített biztos kezelési módszer nem áll rendelkezésre, az egyes kezelőhelyeken alkalmazott gyógymódok meglehetősen eltérőek. Bár a szerzett inhibitorok kisebb része spontán is eltűnhet, a szerzett haemophilia kezelésében az immunszuppresszív szerek alkalmazása elsődleges. Az immunszuppresszív kezelést mielőbb meg kell kezdeni. Az európai betegeket összefoglaló EACH2 regiszter a legnagyobb, jelenleg rendelkezésre álló adatbázis, mely retrospektív adatokat tartalmaz. Ez alapján első vonalban kortikoszteroid és cyclophosphamid kombinációval érhető el a legjobb eredmény, mely 70%-ban eredményezett komplett remissziót (CR). Kortikoszteroid és rituximab kezelés mellett a CR arány 59% volt, míg az önmagában adott kortikoszteroiddal a sikeres eradikatio aránya csupán 47% volt. Az immunszuppresszív terápia intenzitását és hosszát gondosan mérlegelni kell, mivel a többségében idős betegcsoportban megemelkedhet a neutropeniás infekciók és akár a halálos szövödmények száma is.^{26, 27}

Irodalom

1. A haemophilia öröklődése, előfordulása, diagnosztikája szövödményei és kezelése. Egészségügyi Közlöny 2011; **18**: 3006–3018.
2. **World Bleeding Disorders Registry**: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>
3. **Lakich D, Kazanian HH, Antonarakis SE és mtsai**: Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. Nat Gen 1993; **5**: 236–241.
4. **Lawn RM**: The molecular genetics of hemophilia: blood clotting factors VIII and IX. Cell 1985; **42**: 405–406.
5. **Chavin SI**: Factor VIII: structure and function in blood clotting. Am J Hematol 1984; **16**: 297–306.
6. **Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M**: Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>
7. **Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA**: Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. Semin Thromb Hemost 2009; **35**: 752–759.
8. **Rodriguez-Merchan EC**: Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS J 2010; **6**: 37–42.
9. Az örökletes vérzékeny betegek kontrollált otthoni kezeléséről. 24/1998; (XII. 27.) EüM rendelet.
10. **Nilsson IM**: Experience with prophylaxis in Sweden. Semin Hematol 1993; **3** (Suppl 2): 16–19.
11. **Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC és mtsai**: POTTER Study Group. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; **114**: 35–45.
12. **Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD és mtsai**: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007; **357**: 535–544.
13. **Oldenburg J**: Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; **125**: 2038–2044.
14. **Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S és mtsai**: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 2006; **4**: 1228–1236.
15. **Recommendation Concerning Prophylaxis**: Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation 2016; febr. 28. <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241Prophylaxis.pdf>
16. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). 2018. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
17. **Collins PW, Chalmers E, Chowdary PD és mtsai**: The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO Haemophilia 2016; **22**: 487–498.
18. **Lambert T, Benson G, Dolan G és mtsai**: Practical Aspects of Extended Half-Life Products for the Treatment of Haemophilia Ther Adv Hematol 2018; **9**: 295–308.
19. **Graf L**: Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations Transfus Med Hemother 2018; **45**: 86–91.
20. **Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B és mtsai**: Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; **377**: 809–818.
21. **Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P és mtsai**: Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. N Engl J Med 2017; **377**: 819–828.
22. **Franchini M, Mannucci PM**: Non-factor replacement therapy

- for haemophilia: a current update. *Blood Transfus* 2018; **16**: 457-461.
23. **Nathwani AC**: Gene therapy for hemophilia: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; **1**: 1-8.
 24. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP és mtsai**: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) *Br J Haematol* 2013; **160**: 153–170.
 25. **Hay CR, DiMichele DM**: The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; **119**: 1335–1344.
 26. **Collins P, Baudo F, Knoebl P és mtsai**: Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; **120**: 47-55.
 27. **Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A és mtsai**: Management of bleeding in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood* 2012; **120**: 39-46.

Levelezési cím: Dr. Nagy Ágnes
 Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság útja 13.
 e-mail: m.nagy.agnes@pte.hu

NANOTECHNOLÓGIA – A MULTIDISZCIPLINÁRIS TUDOMÁNY

Dr. Eggenhofer Judit

OGYEI

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nanotechnológia multidiszciplináris tudomány. A szerző széleskörűen és részletesen ismerteti a nanotechnológia történetét, jellemző sajátosságait. A gyulladásos bélbetegségek (IBD) terápiájában alkalmazott 5-ASA és a nanotechnológia kapcsolatáról is szó esik.*

Kulcsszavak: *nanotechnológia, nanofarmakológia, nanorészecskék, 5-ASA*

EGGENHOFER J: THE NANOTECHNOLOGY IS A MULTIDISCIPLINARY SCIENCE

SUMMARY: *The author describes the history and the special properties of nanotechnology in detail and deals also with the connection of 5-ASA – known therapeutic agent – and the nanotechnology.*

Keywords: *nanotechnology, nanopharmacology, nanoparticles, 5-ASA*

Magy Belorv Arch 2020; 73: 192–195.

There is Plenty of Room at the Bottom. Ez a mondat indította útjára a később önálló tudományággá vált nanotechnológiát. A mondat magyarra fordítva – szakirodalmi forrás szerint: Rengeteg hely van még odalent. Richard P. Feynman amerikai fizikustól 1959-ben hangzott el ez a megfogalmazás, amely egy akkor még csak elképzelt világról szólt. Olyan világról, amelyben a kutatók képesek volnának manipulálni és uralni az egyes atomokat és molekulákat. Ekkor ugyan még nem volt ismert ez a fogalom, hogy nanotechnológia, de a megfogalmazás, a felvetett gondolat előrevetítette a nanotechnológia különleges, egyedi világát.

Mi a nanotechnológia? Mivel foglalkozik?

Multidiszciplináris tudomány. A szakirodalomban található meghatározások az alábbiakban foglalhatók össze: nanoszerkezetek jellemzőivel, előállításával és mérnöki alkalmazásával foglalkozó fizikai és kémiai szakterület. Olyan anyagi szerkezetekkel foglalkozik, amelyeknek legalább egy kiterjedése a *nanométeres nagyságrendbe* vagy ahhoz közel esik.

A név eredete

A nanotechnológia elnevezés Norio Taniguchi japán fizikustól származik. Az elnevezés nano része görög eredetűnek tekinthető, mivel a görög nanosz szóra vezethető vissza. A görög szó jelentése ugyanis törpe. Mint az majd a későbbiekben egyértelművé válik, a nanotechnológiára valóban jól illik a törpe meghatározás.

Ha valami törpe jelzővel illelhető, akkor az már jelzi azt, hogy amiről szó van, az az átlagosnál kisebb, hiszen ez a törpeség jellemzője.⁸

Mit jelent a nano előtag?

A Nemzetközi Mértékegység Rendszerben (SI) a nano előtag azt jelenti, hogy az utána következő mértékegység az alapegység egymilliárdod része, azaz például 1 nanométer (nm) = 10^{-9} méter, 1 cm = 10 000 000 nanométer, kicsit közelebbi példával élve, így aránylik 1 cm 10 000 km-hez vagy 1 üveggolyó a Földhöz. A nanotechnológiában a részecskeméret 1–100 nanométer között van. 100 nm felett már mikroméretekről beszélünk.⁸

A nanotechnológia története

A szakirodalom állítása szerint az első gondolatok a nanotechnológiáról az 1959-es évhez köthetők. Bár igazság szerint ebben az évben *még nem beszélhetünk nanotechnológiáról*, ez a fogalom ekkor még nem volt ismert. Ekkor csak az a gondolati világ jelenik meg, amit a későbbiekben majd a nanotechnológia fog képviselni. *Mi is történt 1959-ben?*

Ebben az évben az Amerikai Fizikai Társaság évi közgyűlésén hangzott el *Richard P. Feynman* Nobel-díjas amerikai fizikus, a *There is Plenty of Room at the Bottom* című, azóta már híressé vált beszéde. A cím „hivatalos” magyar fordítása: Rengeteg hely van még odalent. Előadását ma a huszadik század egyik legna-

gyobb hatású tudományos előadásának tartják. Beszédében utalt az anyagi szerkezetek jellemzői kisebb méretskálán történő befolyásolhatóságának lehetőségére. Az ismert fizikai törvényekből kiindulva egy olyan technológiát vázolt fel, amely a természet alapvető, önszerveződő folyamatait követné, és lehetővé tenné a nanoobjektumok atomról atomra, illetve molekuláról molekulára történő felépítését. Előadását értékelve úgy látható, hogy Feynman gondolatainak lényege helytálló volt, amit az 1980-as évektől napjainkig tartó időszak számos felfedezése alá is támasztott. Beszédében leírta azt a folyamatot, amelyben a kutatók képesek volnának manipulálni és uralni az egyes atomokat és molekulákat.

A beszéd gondolatainak részletesebb elemzésekor arról is szólni kell, hogy mit is jelenthet előadásának igen nehezen értelmezhető címe. Hogy hol is van az a bizonyos rengeteg hely, amiről a cím szól. A felmerülő kérdésekre a beszéd további idézetei adják meg a választ. Például a következő mondatok: „Amiről beszélni szeretnék, az a dolgok és folyamatok irányítása és ellenőrzése a nagyon kis méretekben” vagy „Egy sokkal parányibb világ található mélyebben”. Itt a mélyebb kifejezés nem a számunkra ismert mélységet jelenti, hanem itt másról van szó. Lassan világossá válik, hogy itt egy egészen más, még csak egy elképzelt világról van szó, ahol az egyes dolgok egészen más, számunkra még alig ismert méretben, léptékben léteznek. Nagyon keveset tudunk még erről a világról, de egyet már tudunk, és ez lesz a legjellemzőbb sajátossága: itt a dolgok nagyon kis méretekben vannak jelen. Ebben a beszédben olyan mondat is elhangzott, hogy „Valóban érdemes feltenni a kérdést, mi tartotta vissza a tudományt attól, hogy biliárdozzon az atomokkal?” Furcsa és nehezen magyarázható megállapítás. De érdekes módon, mintegy húsz év elteltével majd újra megjelenik ez a „biliárdozás”, de erről később lesz majd szó. Bár ekkor, 1959-ben még szó sem volt a nanotechnológiáról, mégis Richard P. Feynman tekintik a nanotechnológia atyjának.^{1, 8}

A nanotechnológia történetében a következő említésre méltó évszám 1974, és az említésre méltó név a tokiói tudományegyetem (Tokyo University of Science) fizikus professzorának, Norio Taniguchinak neve. A japán professzor ugyanis ebben az évben tette közzé az általa megalkotott elnevezést, a nanotechnológia szót. A nanotechnológia modern korszaka 1981-ben kezdődött, mégpedig azzal, hogy két, amerikai fizikus, G. Binnig és H. Röhmer, bemutatta az általuk megalkotott ún. pásztázó alagútmikroszkópot (Scanning Tunneling Microscope, STM). Ez az az eszköz, amely egyszerre tette láthatóvá az atomi méretű biliárdgolyókat és egyben dákóul is szolgált. Itt találkoztunk újra a már említett biliárdozással. Binnig és Röhmer fizikusok munkájukért 1986-ban Nobel-díjat kaptak.²

A nanotechnológia tárgya^{6, 8}

A nanotechnológia magába foglalja azokat a fizikai, kémiai és biológiai területeket, amelyek célja nanoszerkezetű anyagi rendszerek vizsgálata, létrehozása vagy nagyobb rendszerekbe való beépítése. A nanotechnológia a gyógyítás és az egészségvédelem területén is rendkívüli távlatokat képes megnyitni. Létezik olyan alkalmazási területe, amelyről nem sok szó esik, pedig a közeljövőben forradalmi változásokat hozhat, nemcsak a gyógyászatban, de mindennapi életünkben is. A nanotechnológia és a nanotudomány rendkívül kis méretű dolgok tanulmányozásával és alkalmazásával foglalkozik számtalan területet érintve, olyanokat, mint például a kémia, a biológia és a fizika.

Nanorészecskék^{10, 11}

A nanotechnológia tulajdonképpen nem más, mint egy igen kis léptékű részecskékkel foglalkozó tudomány. A kisléptékűséget azt jelenti, hogy itt az anyagok szintézisének és a velük való tevékenységnek velejárója az ún. nanométer lépték, ami 1–100 nm tartományt jelent. Az angol nyelvű irodalom a nanorészecskéket nanoparticles-nek nevezi, és az NPs rövidítést alkalmazza, de sokszor találkozunk az ún. nano-size megfogalmazással is. A nanorészecske méret az anyagoknak számos előnyös tulajdonságot ad. Könnyen lépnek interakcióba biológiai rendszerekkel, kis méretükből adódóan könnyen átjutnak a sejtmembránon, valamint bizonyos biológiai barrieréken. Jelentős felületaktív hatással rendelkeznek. Az egyik kiemelendő fontos tulajdonságuk, hogy a nanorészecskék az immunrendszer sejtjeivel szemben specifikus affinitással rendelkeznek. Aktív hatóanyagok nanorészecskékhöz történő kapcsolása lehetőséget ad szelektív, gyulladt szöveteket megcélzó gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésére, mivel érdekes módon például a gyulladt gyomor-bél rendszeri nyálkahártyához – az egészséges nyálkahártyához viszonyítva – ezek a molekulák hatszor nagyobb affinitással kötődnek. Hatóanyagok és nanorészecskék összekapcsolása elhúzódóbb hatóanyag-leadást, tartósabb terápiás hatást eredményezhet. Mindez pedig kedvezőbbé teszi a készítmény farmakokinetikáját, ami javíthatja annak terápiás hatását is.

Nanofarmakológia^{10, 11}

A nanofarmakológia a nanotechnológia gyógyszerek tervezésében és kidolgozásában történő alkalmazását jelenti. A nanofarmakológia legfontosabb célja olyan új gyógyszerformulák kidolgozása és tanulmányozása, amelyek képesek javítani azok farmakokinetikáját és terápiás hatását.⁵

A nanotechnológia alkalmazása gyógyszerhatóanyag tervezésekor

A nanotechnológia és a nanorészecskék tulajdonságainak tanulmányozása és vizsgálatának célja lehet számos betegség diagnosztizálásában és kezelésében történő esetleges alkalmazhatóságuk. Ez a kutatás – azaz a nanotechnológiának betegségek kezelésében történő alkalmazhatósága – már számos eredménnyel járt, de ez még nem jelent humán terápiás alkalmazhatóságot is.

A nanotechnológia szerepe a gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésében ^{5, 8, 10, 11.4}

A krónikus gyulladásos bélbetegségek (IBD) közé két gyomor-bél rendszeri betegség, a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség tartozik. Bár a két betegség alapvetően eltérő kórkép, bizonyos klinikai tüneteikben hasonlóak. Mindkettőt jellemzi a tünetek súlyosbodását és enyhülését meghatározó nyálkahártya-gyulladás. Etiológiájukra és patomechanizmusukra ugyan számos elmélet ismert, de ezek egyike sem bizonyított. Kiemelendő, hogy a betegséget megszüntető, gyógyító kezelés, gyógyszeres beavatkozás egyik betegségben sem ismert, a terápiás beavatkozással csupán a remisszió kiváltása és annak fenntartása érhető el.

Melyek a gyógyszeres terápiával szembeni elvárások az IBD kezelésében? A betegségek anatómiai jellemzőiből eredően elvárható, hogy a gyomor-bél rendszer érintett szakaszáig a *hatóanyag* egyrészt védve legyen az emésztőenzimekkel, a bakteriális hatásokkal és a bélszakaszonként eltérő pH-értékekkel szemben, másrészt pedig, hogy a készítményből csak a terápiás hatás helyén szabaduljon fel, és ott jelenjen meg a szükséges biohasznosulás.

A jelenleg alkalmazott *hagyományos terápia* csak részben felel meg ezeknek a követelményeknek. A jelenleg alkalmazott gyógyszerek esetében ugyanis egyrészt már a gyomor-bél rendszer kezdeti szakaszán megindul a hatóanyag felszabadulása és felszívódása, amiből eredően a terápiás hatás helyét már nem minden esetben éri el a terápiás hatáshoz elegendő hatóanyag, másrészt pedig a felszabadult hatóanyag a keringésbe kerülve kiválthatja a szisztémás mellékhatásokat. Ismert azonban néhány olyan *gyógyszertechnológiai megoldás*, amely, ha ugyan el nem is éri, de legalább megközelíti az ideális terápiás hatást. Ezek az úgynevezett *pH-függő és pH-független rendszerek*. A pH-függő rendszereknél a készítmény pH-érzékeny polimerbevonatot kap. Ez általában az Eudragit-S polimermetakrilát. A pH-független rendszerekben két, azokötéssel egymáshoz kapcsolt molekula (pl. két 5-ASA-molekula) – az azokötés erősségéből adódóan – a gyomor-bél rendszerben változatlan formában éri el a bélszakaszban a hatás helyét, ahol az addig inaktív molekulát a vastagbél baktériumflórája által termelt azoreduktáz enzim bontja két aktív molekulára, és ezzel felszabadul a hatóanyag.⁶

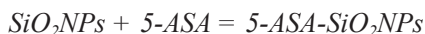
A nanotechnológia és az 5-amino-szalicilsav

Az 5-aminoszalicilsav – 5-ASA, mesalazin – a gyulladásos bélbetegségek kezelésének egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszere. Sikerére jellemző, hogy a molekulára a szakirodalomban a következő megfogalmazásokat találhatjuk: gold standard, drug of choice vagy first-line therapeutic agent. Alkalmazása mintegy 80–90 éve kezdődött. Gyulladásgátló. Elsősorban a colitis ulcerosa gyógyszere, a Crohn-betegség kezelésében kevésbé hatásos. Bár az egyik legtöbbet vizsgált molekula, valamint terápiás sikere is bizonyított, azonban érdekes módon hatásmechanizmusára vonatkozóan csak feltételezéseink vannak. Ezek a következők: feltehetően blokkolja a szervezetben keletkező gyulladáskeltő anyagok, így a négyszeresen telítetlen esszenciális zsírsav, az arachidonsavból induló kaszkád során keletkező anyagok, a citokinek, az IL-6 és a TGF-alfa gyulladáskeltő anyagok hatását.

A gyulladásos bélbetegségek gyógyszeres terápiájának áttekintésekor az 5-ASA nemcsak a terápiában mutatkozó sikeressége miatt emelendő ki, hanem azért is, mivel ennek a hatóanyagnak van nanotechnológiával létrehozott molekulája. Ez az 5-ASA-SiO₂NPs.^{3, 5, 9}

5-ASA-SiO₂NPs

A molekulában az SiO₂NPs molekularész jelenti a nanotechnológia alkalmazását. Az SiO₂ szilikon-dioxid, az NPs a nanorészecskéket jelenti. Előállítását mikroemulziós módszer alkalmazásával történik. Az irodalomban leírtak szerint a szintézis során 13 különböző anyag kerül felhasználásra sok lépésben, sokféle eljárás alkalmazásával. A késztermék morfológiai ellenőrzése transzmissziós elektronmikroszkóppal történik. A molekularész *előnyös tulajdonságai*: A részecske mérete 90 nm, ez megfelel a nanorészecskénél előírt 1–100 nm közötti méretnek. Erős felületaktív tulajdonságú. Kiemelendő és alapvetően jelentős karrierfunkciója. Ez teszi lehetővé, hogy a hozzákapcsolt molekularésszel együtt a hatóanyag épen eljusson a gyomor-bél rendszerben a terápiás hatás helyére. A legfontosabbnak tekinthető tulajdonsága, hogy részecskeméretéből eredően könnyen behatol a bélnyálkahártyába, és szelektíven, az egészséges nyálkahártyához viszonyítva a gyulladt nyálkahártyához hatszor nagyobb aktivitással kötődik. Ott feldúsul és tartósan ott is marad. Mindez jelentősen növeli a kész molekula biohasznosulását.



A nanotechnológia alkalmazásával készíthető molekularészek – SiO₂NPs és 5-ASA – összekapcsolása 4 lépéses reakcióssal történik. Az összekapcsoláskor a molekularészek kovalens kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. Jól ismert, hogy ez a kötéstípus rendkívül erős összetartozást jelent, ami a molekula stabilitását csak

fokozza. A molekula biológiai hatásának igazolása – mivel humán alkalmazás nem ismert – állatkísérletes modellekkel történik. Ezek közül kiemelendő az egércolitismodell.

Egér-colitismodell^{7,9}

A szakirodalomban ugyan a fenti molekula klinikai alkalmazásról nem esik szó, de egy állatkísérletes modell beszámol biológiai alkalmazásáról. Ez az egércolitismodell. A vizsgálatba 60 8-9 hetes egeret vontak be. Az egerekben a colitist ivóvízbe kevert 5%-os DSS (dextran sodium sulfate) 7 napon át történő alkalmazásával váltották ki. A kiválasztott 60 vizsgálati állatot random hat, tízfős csoportba sorolták. Az egyes, betűkkel jelzett csoportok kezelése a következő volt:

A: kezeletlen kontroll, *B:* ez volt az ún. colitis (UC-) modell csoport (kezelést nem kaptak), *C:* 200 mg/kg 5-ASA normál dózist és *D:* 400 mg/kg 5-ASA nagy dózist kapott, *E:* SiO₂NPs 100 mg/kg dózisban, *F:* 5-ASA-SiO₂NPs 100 mg/kg dózisban. A kezelések 7 napon át folytak, a vizsgálati szereket az állatok orális alkalmazásban kapták.

A vizsgálat értékelésekor a humán klinikai vizsgálatokban, illetve az 5-ASA terápiás hatásának értékelésekor alkalmazott paraméterek kerültek felhasználásra. Ezek a következők voltak:

- DAI = disease activity index: testsúly, széklet, vérzés megjelenése jelenti a hatás nyomon követését,
- nyálkahártya-patofiziológia: a gyulladásos bélbetegségek jellegzetes nyálkahártya-elváltozásának nyomon követése,
- mieloperoxidáz- (MPO-) aktivitás.

A kísérlet azt igazolta, hogy az F csoportban – 5-ASA-SiO₂NPs (100 mg/kg 5-ASA) – a terápiás hatás egyenértékű volt a D csoportéval (400 mg/kg 5-ASA-val). Az IBD terápiájában a nanotechnológia alkalmazásával megalkotott ún. „colonspecifikus” orális gyógyszerrel – a hatóanyag és a karriermolekula közötti kovalens kötés következtében – elérhető, hogy:

- a megfelelő helyen alakul ki magas hatóanyag-koncentráció,
- a nanotechnológiával kialakított molekulával kisebb adag alkalmazása is elegendő a terápiás sikerhez,
- a kezelés során kevesebb szisztémás mellékhatás jelentkezik.

Összefoglaló megjegyzések

A nanotechnológia olyan multidiszciplináris tudományág, amely egészen különleges és egyedi világot képvisel. Olyan világot, amely meghatározó tulajdonságaival eltér mindennapi világunk jellegzetességeitől. Az ezt érintő első gondolatok a XX. század közepére vezethetők vissza. Az azóta eltelt időszakban lépcsőről lépésre tanulmányozva ezt a világot, egyre többet tudunk meg arról, hogy mi is ez a világ. Elméleti, tudományos jelentősége mellett a gyakorlati élet számára még számos feladat elvégzése, megoldása szükséges. Az igazi jövő még e tudományág előtt áll.

Irodalom

1. **Bíró LP:** Nanotechnológia: miért most? Néhány szó az alagút-mikroszkópról. 2003.01.17. www.nanotechnology.hu/magyarul/Alagutmikroszkop.html
2. **Eggenhofer J:** A terápiás hatás és a gyógyszerforma közötti összefüggés. Magyar Belorv Arch 2015; **68**: 189-193.
3. **Gyires K:** A gyulladásos bélbetegségekben alkalmazott gyógyszerek. In: Gyires K, Fürst Zs (szerk): Farmakológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011; 627-628.
4. Gyulladásos bélbetegségek. In: Cecil: A belgyógyászat lényege. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999; 298-303.
5. **Hua S, Marks E, Schneider J:** Advances in oral nani-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased cersus healthy tissue. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology Medicine 2015; **11**: 1117-1132.
6. Mi a nanotechnológia? NanoProm.hu/hu/content/22-mi-a-nanotechnológiai
7. **Moulari B, Pertuit D, Pellequer Y:** The targeting of surface modified silica nanoparticles to inflamwd tissue in experimental colitis. 2008. Biomaterials 2008; **29**: 4554-4560.
8. Nanotechnológia. Wikipédia. <https://hu.wikipedia.org/wiki/Nanotechnológia>
9. **Tang H, Xiang D, Wang F:** 5-ASA-loaded SiO₂ nanopariciples – novel drug delivery system targeting therapy on ulcerative colitis. Molecular Medicine Reports January 2017; **26**: 1117-1122.
10. **Viscido A, Capannolo A, Latella G és mtsa:** Nanotechnology in the treatment of inflammatory bowel diseases. J Crohn's Colitis 2014; **8**: 903-918.
11. **Ulbrich W, Lamprecht A:** Targeteg drug-delivery approaches by nanopartuculate carriers in the therapy of inflammatory diseases. J Royal Society Interface 2009 Published 25 November

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
OGYEI

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu

IN MEMORIAM DR. PETHŐ BERTALAN (1935–2020)

Dr. Tulassay Zsolt



Pethő Bertalan

Dr. Pethő Bertalan az elmúlt évtizedek hazai szellemi életének kimagasló egyénisége. Páratlan tehetsége, sokirányú érdeklődése, az emberi értékek iránti megengathatatlan elkötelezettsége révén valódi polihisztorrá vált. Munkássága szinte beláthatatlanul széles körű. Az emberi lélekkel foglalkozó orvosi hivatása a tapasztalatok, az ismeretek olyan bőségével jutalmazta, amelynek révén a lényeglátás, a gondolkodás, a szellemi lét egyedülálló magaslataira jutott. Az érzelmek mélységeinek feltárása, az összefüggések és az indítékok felismerése alapozta meg korszakos filozófiai munkásságát is. Fotóművészként a táj szépsége és az emberi arc kifürkészhetetlen rejtelmek ragadták meg elsősorban figyelmét, amelyből sorsokat jelenített meg, és feltárta a lélek titkait is.

Nagyívű gondolkodásának, szellemiségének méltó elismerésére a kommunista diktatúrában nem került

sor. A rendszerváltozás sem tette azonban számára szabadabbá a széles körű társadalmi kibontakozás útját, elsősorban a szakmai szűklátókörűség és belterjesség napjainkig is tovább élő egyeduralma miatt. Bár posztmodern filozófiából főiskolai tanszéket alapított, a hozzá igazán méltó orvosegyetemi katedra elnyerését a politikai és az elfogult csoportérdekek megakadályozták. A Magyar Tudományos Akadémia sem választotta tagjai sorába, pedig munkássága a magyar tudományosság legelső vonalába emelte őt.

Halála a magyar szellemi élet pótolhatatlan vesztesége.

Dr. Pethő Bertalanra, a pszichiáterre, a filozófusra, a szakíróra, a fotóművészre munkásságának felsorolásszerű, vázlatos bemutatása után a Magántörténelem, a Felvert csend című írásaival és Botond Gyu-la pszichiáter búcsúzó szavaival emlékezünk.

Munkássága

215 pszichiátriai és pszichológiai közlemény
173 filozófiai, irodalmi, művészeti és nyelvészeti közlemény
26 könyv

Könyvek

Pszichiátria, pszichológia

Technikai javaslatok pszichológiai tesztek alkotására és a vizsgálatok lefolytatására. Akadémia, Budapest, 1974.

Juhász P, Pethő B: Általános pszichiátria I-II. Medicina, Budapest, 1983.

Pszichiátria és emberkép (válogatás és a bevezető tanulmány). Gondolat, Budapest, 1986.

Pszichiátria és társadalmi ügy. Magvető, Budapest, 1986.

Budapest-Nashville in the diagnosis and classification of functional psychoses. (Társszerzőkkel.) Karger, Basel etc., 1988.

Részletes pszichiátria I-II. (Társszerzőkkel.) Magyar Pszichiátriai Társaság, Budapest, 1989.

Klassifikation, Verlauf und Residuale Dimension der Endogenen Psychosen. Platon., Budapest és Universitätsverlag Ulm, 2001.

Filozófia, irodalom, nyelvészet

- Bartók rejtekútja. Gondolat Könyvkiadó, Budapest, 1984.
- Vay Tamás (Pethő Bertalan): A posztmodern Amerikában. Platon, Budapest, 1991.
- A posztmodern. (Társszerzőkkel.) Gondolat, Budapest, 1992.
- Korunk filozófiája. Platon, Budapest, 1992.
- Előmerközések posztmodern csatározásokhoz. Platon, Budapest, 1995.
- Poszt-posztmodern. A kilencvenes évek. Vélemények és filozófiai vizsgálódások korszakváltásunk ügyében. (Társszerzőkkel.) Platon, Budapest, 1997.
- A filozófia híg mosléka I. Platon, Budapest, 1998.
- Lét és irodalom I. Platon, Budapest, 2000.
- A filozófia híg mosléka II. Marxizmus és átfolyásai a posztmodernbe/posztkommunizmusba. Platon, Budapest, 2001.
- Technikai civilizáció és lélek. Belépő a XXI. századba. Platon, Budapest, 2000.
- Határjárás I-II. I. kötet: A modern végei felé; II. kötet: Posztmodern végeken. Platon, Budapest, 2002.
- Civilizációra törő öngyilkos akarát. 2001. szeptember 11. filozófiája. Platon, Budapest, 2002.
- Japán út/viszony I-II. Platon, Budapest, 2003.

- Előzetes a XXI. századból; Tezuka és Heidegger beszélgetése a nyelvről és a csendről; A posztmodern és Japán... Platon, Budapest, 2006.
- Pethő B, Vízkeleti Gy: Nyelvünk ismeretlen eredetű szavai. Platon, Budapest, 2012.

Fotóművészet

- Balaton – Szép kilátó. Képzőművészeti Kiadó, Budapest, 1987.
- Nehéz hűségben. Portrék a Kárpát-medence magyarjairól a rendszerváltás előtt. 1969–1989. Platon, Budapest, 2001.
- Lét-Kép. Platon, Budapest, 2005.
- Balaton: fény, lát, kép. Platon, Budapest, 2013.

Önálló kiállítások

- 1977 • Író- és művészportrék, Fészek Klub, Budapest • Debreceni Művelődési Központ
- 1982 • Lét-kép, Kölcsey Ferenc Művelődési Központ, Debrecen • Egyetemi Klub, Szeged
- 1983 • Nehéz hűségben, Nagykanizsa
- 1984 • Markusovszky Kollégium, Budapest
- 1993 • Arcok – tájak – sorsok [Móser Zoltánnal], Országos Széchényi Könyvtár Galéria, Budapest



Szoknyák mellől kinéző kislány (1976)

MAGÁNTÖRTÉNELMEM

Dr. Pethő Bertalan

Életem első tizenöt évében akkor is indíttatást kaphattam volna a filozófiára, ha nem lett volna bennem személyes hajlandóság. 1950-ig négy társadalmi rendszer és két idegen megszállás ellentmondásainak és kihívásainak a környezetében éltem. Iskolába pedig egy ötödik, korábbi világ intézményébe jártam: a Debreceni Református Kollégiumba. Így valamelyest védett környezetben nevelkedtem; nem találkoztam olyan emberrel, aki ne ítélte volna el a háborús retorzióként ránk kényszerített kommunista rezsimet, vagy netán marxistának mondta volna magát. Az egyetemi felvételtől kezdve azután egyre sűrűbben zúdult rám a „kurzus”.

Magától értetődő volt, hogy filozófia szakra nem gondolhattam, hiszen csak marxista–leninista ideológiát tanítottak. Ebből persze bőven kijutott mindenkinek, bármit tanult is különben. A „gyakorlatát” elsőéves egyetemistaként tapasztaltam meg. Miután az orvosegyetemi felvételimben a szemem láttára tépték szét demonstratív módon iskolám ajánlását, mondván, hogy ilyen papírral ne számítsak továbbtanulásra, személyes kapcsolatok révén a debreceni egyetem matematika szakára juttattak be. Azért oda, mert ott nem volt ki a létszám. Viszont ígéretet kaptam, hogy két hónap múltán a történelem szakon folytathatom. Ehhez volt kedvem, mert első évben a görög–római világgal foglalkozhattam. Így is lett. Hamarosan baj keveredett azonban. Az első év végén pályamunkát írtam Vergilius politikai nézeteiről, ami miatt politikailag elmarasztaltak: a hivatalos szervek vették aának szóló üzenetet az egyeduralom akkori kiépítésének történetéből.

Beláttam, hogy gondolkodói szabadsággal nem élhetek, ezért ekkor megfogadtam hozzátartozóim tanácsát, hogy amennyire lehet, keressek ideológia-mentes szakterületet. Ez csak félig-meddig sikerült, mert az orvosegyetem elvégzése után a pszichiátriát választottam. Közben volt ’56 és következményei, ami miatt csak egy Isten háta mögötti elfekvő osztályon kaptam állást. Ennek volt előnye is. Az alapoktól kezdve és a gyógyíthatóság határait tapasztalva szerezhettem szakmai ismereteket, emellett pedig volt időm filozófiára és irodalomra. Három és fél év múltán Nyíró Gyulától állást kaptam a budapesti pszichiátriai klinikán, ahol aztán 1984-ben fizetés nélküli szabadságra mentem, hét évig ismételtén, mígnem megszüntették az álláso-mat. Ugyanis 1983-ban Budapesten lett volna a pszichiátriai világkongresszus, aminek megrendezését itthon letiltották (a Szovjetunió kizárása a világsszövet-



Széki lakodalom (1977)

ségből valószínűsíthető volt a „politikai pszichiátriája”, vagyis a pszichiátriai gulagok miatt), majd a Budapest helyett Bécsben megrendezett világkongresszuson tisztségviselővé választottak. Ezt a hazai tilalom ellenére elfogadtam. Közben aláírtam a bős–nagymarosi vízlépcső megépítése elleni tiltakozást. A történetek hivatalos következménye az volt, hogy az intézményes munkám egyre szűkebb körre zsugorodott. Voltam viszont 1986–87-ben fél évig vendégprofesszor Amerikában, a Vanderbilt Egyetemen. Ott egy olyan diagnosztikai rendszer angol nyelvű könyvben való megjelentetése volt a munkám, melyet itthon kezdeményeztem és munkatársaimmal magyar nyelven már felvázoltam. Így sok időm maradt arra, hogy a világ folyamával foglalkozzam.

Külső élettörténetemnek ezen a pontján jelzem, ami közleményekben kifejezésre jutva – a tudományos, irodalomkritikai és fotóművészeti publikációkat most mellőzöm – a belső élettörténetre tartozik. Tizenéves koromban, amikor a hatalmak ellen többé-kevésbé védett környezetben éltem, a világ rengéseit leginkább

zeneművekben érzékeltem. Bartók-könyvem (1984) ennek a tovább élő tapasztalatnak a filozófiai világfelfogássá kidolgozott összegzése volt. Eb-ben hozott számomra gondolkodói fordulatot az „amerikai tapasztalat”. Itthon még a nyugati modernizmus volt az elnyomás alatt ellenállásban rejtegetett vagy nyilvánosan a hazug ideológia éppen aktuális változataiban átfestgetett cél, Amerikában viszont az volt napirenden, ami a modernizmus lejártával következik. Az utóbbival foglalkoztam *A Posztmodern Amerikában* című (Vay Tamás írói néven 1991-ben megjelent) könyvemben, az előbbiekkel, és ami 1990 után belőle ránk következett, *A filozófia híg mosléka: Marxizmus és átfolyásai a Posztmodernbe/posztkommunizmusba* két kötetében (1998, 2001), melynek vezérszövegét még 1984–86-ban, kényszerű titokban írtam. Szélesebb perspektívában és történelmi összefüggésbe

ágyazva a *Korunk filozófiája* könyvemben (1992) és további hat kötetemben törekedtem világunk felfogásának kidolgozására. 2001 óta a KJF budapesti intézetében van ennek a munkának intézményes kerete: a Posztmodernológiai Kutatóközpont, melynek alapítására ott lehetőséget kaptam. A szorosabb értelemben vett tudomány mindig fontos volt a filozófia munkálásában, napjainkban fontosabb, mint valaha. Ezért is folytatom a pszichiátriai kutatásokat; kutatócsoportom legközvetlenebb tagjai a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kara Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájához kapcsolnak.

2004.

Megjelent: Napút Évkönyv 2005. 2004; 10, 110-111.



Pásztorfiú (1957)

FELVERT CSEND

Dr. Pethő Bertalan

Ahogy régen a logosz és az ideák metafizikaivá nemesült csendje volt a beszéd igazi eredete, úgy most a civilizáció felvert csendjéből származik a beszéd, és ennek a csendnek az alapzajában enyészik el.

Ameddig az Ige, a Logosz uralkodott a Földön, addig nagy becsülete volt a rá irányuló hallgatásnak és az iránta fogékony csöndnek. Széles körben vált ismertté és hosszú korokon át példává Augustinus tanúsága. Röviddel megtérése után, egy kertre néző ablakban állt anyjával, aki régóta keresztény volt, és csak fia igaz hitre térését várta már az élettől. Isten országáról elmélkedtek. „Ezt mondtuk tehát: Ha valakiben elcsitul (sileant; a szövegben ez az ige ismétlődik nyomatékosan, melyet stiláris okokból szinonimákkal fordítunk) a test zsivaja, ha elülnek a földnek, víznek és levegőnek a képzetei, ha elcsendesedik az égbolt, és elhallgat magával szemben maga a lélek is, és magával sem gondolva túlemelkedik önmagán, ha elnémulnak az álmok és mindaz, ami feltárulkozik a képzeletben, ha minden nyelv és minden jel és bármi, ami csak a dolgok változásában élénk kerül, hallgatásba merül – akinek van füle, hogy hallja, annak mindenek ezt mondják: nem mi magunk teremtettük magunkat, hanem az teremtett bennünket, aki örökkön marad –, ha ezzel a mondandóval már mindenek elhallgatnak (taceant), merthogy figyelmüket hozzá emelték föl, aki teremtette őket, és egyedül ő maga beszél, nem a dolgok által, hanem ő maga által, hogy hallgassuk (audiamus) az ő Igéjét, nem testi nyelven, sem angyalok szavával, sem mennydörgésben, sem rejtélyes hasonlatokban, hanem őt magát, akit ezekben a dolgokban szeretünk, de őt magát e dolgok nélkül hallgatjuk, amint most kiterjesztjük magunkat és szélesebb gondolattal megérintjük a mindenek fölött megmaradó örök bölcsességet... nem ez az (amit Máté apostoltól ismerünk): Menj be a te Uradnak örömébe?” (Augustinus, Vallo-mások, IX, 10, 25)

Világi formában, a filozófiában és a művészetekben, de egy meghitt beszélgetés végső mondandójaként is, a hallgatásba húzódik vissza és a csendben él az, ami szavakkal már nem fejezhető ki. Isten „Csendjének örök Igéje” (Augustinus Vallomások, XI, 6, 8) az emberi nyelv mögöttes tartományaként szekularizálódik. Sejtéssé, sejtelemmé, érzéssé, ami azonban teljes bizonyosság. Ennek bővületében arra ragadtatták magukat a Csend és a Hallgatás filozófusai, Plótinosz-tól Heideggerig, hogy a gondolkodás, a nyelv és a beszéd eredetét a Csendben és a Hallgatásban jelöljék

meg. Abban a központban, ami felé irányul minden magán túlfeszülő gondolat és közlés, de ami fölött hiába köröz, hogy megfoghatóvá és nyilvánvalóvá tegye. A Csend az ember transzcendenciára való illetékességének a titkaként, letéteményeseként Logosz még mindig, noha már nem nyelv, nem beszéd, nem közlés. Aki mondandójában ennek a Logosznak a határához érkezik, elhallgat, s ezzel jelzi az utat, amelyről már nem szólhat. Amennyiben pedig előbb-utóbb minden mondandó a Logoszra utal(ódik), mint tulajdonképpen értelmére, a viszony megfordul: a nyelv és a beszéd eredete ismerszik meg a Csendben, melyben a Logosz rejlik.

De nem elsietett dolog vajon, ha a Csend titkának a transzcendenciát tartjuk? Nem tulajdonítunk vajon az (el)hallgatásnak tőle idegen mélységeket és magasságokat, ha a Logosz honának gondoljuk? Nincs vajon közelebbi értelme a Csendnek és az (el)hallgatásnak? Ilyen kérdések akkor halmozódnak sürgetően, amikor nem találni más nyomát a transzcendenciának, mint amit a kifulladás beszéd hagy maga után, és amikor nincs más bizonyíték a Logoszra, mint az, hogy a nyelv központja, lényege nyelvileg nem hozzáférhető. Korunk, hosszabb ideje már, egyre inkább az ilyen sürgető kérdések kora. A nyelv fontosnak, sokszor minden másnál fontosabbnak látszik, a nyelvben foglalt ígéret azonban egyre üresebbnek bizonyul. Vannak nagy szavaink, ősi gyökerekből táplálkozó, magasztos fogalmaink, ezek beválthatóságát azonban sorra megcáfolta a történelem. A nagy szavak és magasztos fogalmak fedezeteként, a velük és a róluk folyó diskurzusok elhaladásaként esetleg összeáll ugyan még a jelentőségteljes csend, amelyből esetleg még nagyszerűbb szavak és fogalmak erednek, de az ember elárul már a csendben, nem tud mihez kezdeni vele, az emberek nem találhatnak egymásra benne. A nyelv azonban és a benne fészkelő Csend, amely a beszédet tetézi, még mindig jótáll magáért. Beszélő lények vagyunk akkor is, amikor hallgatásba burkolózunk, nyelvünk pedig a benne felhalmozott történelemmel kecsegtet továbbra is. Az a tény, hogy nyelvben élünk, méltóságunk záloga és egyben indítéka. Amikor csendben vagyunk, még inkább, mint amikor harsogunk. Honnan van akkor az elárulás, és miért tétova – többnyire és általában – a mai ember, ha elhallgat? Miért kevesli a nyelv jótállását önmagáért, miért nem elég neki többé a nyelv által adott méltóság?

Ezekre a kérdésekre a nyelv mint médium történel-



Isten szeme (2008)

mében keressük a választ, továbbra is mellőzve a nyelv (langue) és a beszéd (parole) – egyébként fontos – különbözőségének tárgyalását. A nyelv mint médium történelme több és más, mint a nyelv történelme, amit az imént említettünk. A nyelv mint médium kölcsönhatásban van a többi médiummal; a technikai médiumokkal, a társadalmi médiumokkal, a képzelettel. Ezekkel összefüggésben, nem pedig csupán a maga jóvoltából és javára alakul. Ahogyan az említett médiumoknak megkülönböztethetők a maguk történelmi (fejlődés) sort képező generációi – például a legújabb informatikai-kibernetikai technikai médium-generációt ötödiként tartjuk nyilván, melyet megelőznek a rendszer-szervezéssel, jelátalakítással, energiafelszabadítással jellemzett negyedik generációs médiumok, a röviden könyvnyomtatással jellemzett harmadik és az alfabetikus kézírással jellemzett második generációs technikai médiumok (a médium-generációkról vö. Vay Tamás: A Posztmodern Amerikában, Platon, Budapest, 1991, 65 skk. o. és Pethő Bertalan: Korunk filozófiája, Platon, Budapest, 1992, 19. skk., 26., 108. és 124. o.), úgy válik szakaszokra a nyelv történelme is. Az orális nyelv, a kézírásban (különösen az alfabetikus írásban)

rögzített nyelv, a nyomtatásban terjedő nyelv, a rotációs gépekkel gyártott újságoknak, a távírónak, az írógépeknek, a telefonnak, a rádiónak, a filmnek a nyelve, és a számítógépek formalizált és mesterséges nyelve, meg az elektronikus médiumok nyelve határozottan különbözik egymástól. A nyelvhasználat megváltozásával nem csupán a rögzítés és tárolás újdonsága jár együtt, mint mechanikus járulék, hanem változik a szókészlet, a jelentéstartomány, sőt a nyelv szerkezete is. És változik a Csend és az (el)hallgatás minősége is.

Ez utóbbiakra figyelve csak két összefüggést ragadunk most ki. Egyet az írott nyelv korai történetéből, egyet napjaink eseményeiből. Platón, aki értékrendjét meghatározó nosztalgiával tekintett vissza a szóbeliség korára, de írásos életművében az új, chirográfiai korszak méltánylója és szigorú védelmezője volt, nem csupán az írást marasztalja el az élőszóval szemben, hanem a beszédet is a hallgatással szemben. „Nekem... semmiféle írásművem (szüngramma) sincs a legfőbb kérdésekről – írja (az írás ellenében) a VII. levélben –, és nem is lesz soha. Hiszen ezek semmiképpen sem mondhatók ki, miként az oktatás szokásos tárgyai... Ezért aki eszénél van, sohasem fog bátorságot

venni magának arra, hogy gyarló nyelvbe (utalás már a „gyenge gondolkodás”-ra, dia to tón logón aszthénész, amit a posztmodern korban szokás emlegetni) foglalja azt, amit szellemével megfogott (ta nenoémena), s még kevésbé abba a merev formába, amely az írásba rögzített nyelv tulajdonsága” (341c, 343a). Szavakkal történő kifejezhetőség helyett úgy villan fel a lélekben az, ami felé törekszik, mint szikrából hirtelen fellobbanó fény. Platón vizuális metaforára vált át a hangzás/ beszéd/odahallgatás testies médiumából. A Csend nem csupán az (el)hallgatás beszéd- és zajmentes birodalma, melyben – jóllehet – együtt rezdül a lélek a nyelvileg kereső és kérdező gondolkodás elülő hullámai-val, hanem egyszersmind világosság. Az Ige, a Logosz, habár gyarló beszéddé és még gyarlóbb írássá válik, meg a világ-értelemmel rokon Ész (núsz, vö. to nenoémena), habár megismerő gondolkodássá válik, megvilágosítja azt, ami felé a maga nemében, médiumában hiába törekszik. Vagy legalábbis az embert, az Átélést világosítja meg arra vonatkozólag, aminek a világos megjelenését keresi. Mintha az ideák (szintén a látással

összefüggő szó eredetileg: „látvány”, „alak”), az Igaz, a Jó és a Szép ideái nem lennének elegendőek a végső belátáshoz, mintha a Csend világlása még rajtuk is túl terjedne.

Mindenesetre, a világló Csendnek az előfeltétele az ideák iránt fogékony, a rájuk való emlékezésben (anamnészisz) ideákkal már előre feltöltött lélek. Benne, ahogyan szekularizáltan és a fogalmisággal jellemzett tudat alapjaként és háttereként felfogva nevezzük: az Átélésben találjuk meg a Csend közelebbi, még transzcendencián inneni értelmét és honát. A platóni tanításnak ez a korszakokra előremutató lényege. Az Átélés akkor is telítve lehet ideákkal, ha ezek már kivesztek a Létből, ha már érvényét veszti mindenféle idealizmus, amelyik létbeliségüket – így az ember jövőjére nézve is – védené. A beszédet, sőt a nyelvileg formált gondolkodást felülmúló Csend az ilyen ideákkal teli Átélés hallgatagsága, nesztelen neszezése. Világlása pedig, merthogy fény gyúl ebben a Csendben, a Lét mégis-létesülése, a transzcendencia mégis-előde-rengése. Második, visszafelé való lépésben. Ami törté-



Hajnal (2013)

nemileg egyre inkább elmaradozik. Az Átéles Csend-jét egyelőre még semmi sem zavarja meg.

Korunk emberének hallgatása felvert Csend. Nem a szóbeszéd az a tulajdonképpeni láрма, amely kiiktatható, és íme beáll a csend, de még csak nem is a nyelvi formált gondolatok akadályozzák az Átélest abban, hogy magába szállva megnyugodjék, és csendben szemlélődjön, hanem a Lét vált történelmileg olyanná, hogy a Létezést eredendően zajosnak tapasztaljuk. Régi, többek között püthagoreus elmélet szerint a világrend (matematikailag leírható) harmóniája emberi fül számára nem hallható csodálatos zenében, a „szférák zenéjében” hangzik. A mai ember csendjét felverő zaj ezzel szemben a kivehetetlen információknak, s még inkább annak az alapzajnak a zúdulása, amelyben – ezt sugallja korunk alaphangulata – talán nem is rejlik mindig információ. Életünket már előre áthatja a zaj, még mielőtt beszéd, nyelv, egyáltalán érintkezés elevenedne meg benne. A kommunikatív mozgalmasság tagolja és/vagy elfedheti az előzetesen adott zajt, olykor pedig zajongással tetézheti. Mikor azután csillapodik a „világ zaja”, ahogyan mondani szoktuk, akkor egyre inkább kivehető és ránk erőlteti magát a Létezés alap- és háttérzaja. Köznapi módon ez mindenekelőtt a civilizáció dübörgése. Egymásra licitál, de össze is keveredik a gépek működésének a zaja a médiában szétterülő és felerősödött beszéddel és zenével, ami mások, „a többiek” számára csupán zajforrás. Autók, gyárak, repülőgépek, táskarádiók, szomszédban bömbölő televíziók, szirénák nem csupán a nagyvárosok zajszennyezését jelentik. Nehéz ma már olyan helyre félrevonulni, ahol időnként nem húz át a fejünk fölött egy helikopter vagy egy motoros sárkányrepülő, vagy ahol nem bög föl a közelben egy éppen gyorsító közúti jármű. De ha sikerül valakinek ilyen félreeső helyet találni, akkor magával viszi a saját készülékeit, gépkocsijától a magnójáig, melyekkel behangosítja a magány csendjét. Vagy ha nem teszi, akkor tudatába és élményeibe, mi több, a zsigereibe ivódva hordozza a számtalan vételi és adási lehetőséget, ami a Földön, mint „globális faluban”, kihelyezett idegrendszereként a saját bővítménye.

A civilizáció dübörgése mögött ez a potenciális információhalmaz és zajforrás a Létezés zajának a második rétege. Lehet, hogy éppen nincs bekapcsolva egyetlen készülék sem, és jól szigetelnek a falak, a rádióhullámok azonban változatlan intenzitással és sűrűségben szelik át keresztlíkasul a teret. Ha nincs megfelelő médium, amely éppen működik, akkor ezek a hullámok nem válnak hallhatóvá. Az ember azonban ekkor is vevő rájuk, mert a róluk való tudást és a jeleiket nem küszöbölheti ki magából. Elcsendesülve is a néma hullámaktivitás rezonátora. Átélese már előre át van mediálva a médiumokkal, mielőtt nyelv formálódna, beszéd keletkezne benne, és mielőtt a működő média hatókörzetébe kerülne. Az ember szövegekbe-szövődöttsége, (inter-)textualitása és jelenének a hasznotló-különbözés görgetegében való felemésződé-

se csupán a felvert csend írás-paradigma szerinti értelmezése. Ahogyan régen a Logosz és az ideák metafizikaivá nemesült Csendje volt a beszéd igazi eredete, úgy most a civilizáció felvert csendjéből származik a beszéd, és ennek a csendnek az alapzajában enyészik el.

De van még a csendet megülő alapzajnak egy harmadik rétege, amelyikről az úrkorszak tudománya értesít bennünket. Ha valaki elhagyja a földi atmoszférát, és nincs rádióösszeköttetése, akkor a világűr csendje veszi körül. Vélhetnénk, hogy ez az abszolút csend. Rokontalan, kilátástalan, halálos. Hiába van halló- és hangadó szervünk, nincs levegő-médium, ami „hangos” lehetne; így nincs csend sem, mert nincs el-lentételezése. Metaforikus értelemben azonban mégis helyes, ha csendről beszélünk. Kozmikus sugarak özöne járja át ugyanis az embert. Ebből a zajáradatból látható és hallható jelekké alakíthat fejlett technikai médiumaival egyes szegmentumokat itt, a Földön is, s talán üzenetet is foghat általuk. Az embert körülvevő kozmikus Csend eme kozmikus zajjal felvert Csend. Az ember, aki ezt állja, nem logocentrikus, vagy – az ideákra vonatkozóan – eidocentrikus lény (netán a Logosz és az Idea Korának dekonstruált hulladékain élősködő lény) többé, nem testi szerveinek metaforája szerint hallás- és látásközpontú lény, ontológiájában nem geocentrikus lény, hanem határain túlról beáramló hullámok, jelek lény, aki legalább annyira van szét-szédőben, mint amennyire központot keres és teremt magának. Azt mondhatjuk: radiocentrikus és radiodifuzív, összegyülemlését és szétszóródását egyszerre álló mivoltát megnevezve kollektív-diszperzív lény. Csendje végső soron, ami Létét illeti, ennek a küzdelemnek az alapzajától felvert csend.

Tegyük életközelibbé az elmondottakat (amelyek – ne feledjük! – maguk is felvert csendben hangzanak). Kezemben van egy fotóalbum. Heideggerről készült fényképeket mutat be, amelyek 1966 és 1968 megjelölt napjain készültek. A filozófus, aki „a jelenkor filozófiájában a Hallgatás legjelentősebb gondolkodója”, csak két ízben engedte meg, hogy fotósorozatot készítsenek róla. Az első alkalommal csinálták vele az egyetlen interjút is, amelyben közéleti múltjával és filozófiai mondanivalójának jövőjével („már csak egy Isten menthet meg bennünket”) számot vetett. Kikötötte, hogy az interjú (a majd híressé vált Spiegel-interjú) és a fotóalbum egyaránt csak halála után jelenhet meg. Heidegger nyilatkozott szóban és a nyilvánosság elé lépett képből, de mindkét megnyilatkozását rejtve tette és elrejtette. Hallgatásba burkolta a mondanivalóját, s képletesen a képeit is. Beszélt és megmutatkozott, de visszahúzódott a Csendbe és a Láthatatlanságba. Ebben sejlett fel számára az, ami sem közvetlenül, sem a médiában nem volt kifejezhető („utak – nem művek”, hagyta örökölni művei összkiadásának – lesz csaknem 100 kötet! – mottójául; ám kérdéses, hogy hallgat-e az, aki ennyit vagy egyáltalán ír)? Vagy ennyire lebecsülte a közlést és a közönséget? Elnézegetem a fotóalbum fedelét. Heidegger hétvégi házának ablakán könyököl

ki a Fekete-erdei Todtnaubergben (itt szignálta a Lét és időt). Az album hátlapján tizenöt másik filmkocka, mindegyiken Heidegger az ablakban, különféle pózokban. Mindannyiszor egyedül. Ide illik Augustinus fon-
tebb idézett dialógusának ellenpárjául is, amit Az út a nyelvhez című közleményében, 1959-ben írt: „A nyelv azonban monológként van. Ez mármint kétféle jelent: egyedül csak a nyelv az, ami tulajdonképpen beszél. És magányosan beszél. Ám magányos csak az lehet, aki nincs egyedül...” (Unterwegs zur Sprache, 265. o.) A monológ az elcsendesülőfélben lévő beszéd formája. Az eláruló ember él vele, aki hiába keres partnert a Létben (mint egykor Istent) és a Létezésben (mint szokványosan szeretteinket és ellenfeleinket). Heideg-

ger mindig is ilyen visszahúzódófélben elmélkedett. A Lét és idő kéziratát csak külső nyomásra publikálta (1927-ben), és előtte egy évtizeden át semmit sem közölt, majd 1933 (a fasiszta uralomátvétel utáni rektori beszédének kinyomtatása) után ismét a hallgatás éve következtek, életművének jó része pedig haláláig kiadatlan maradt.

Hallgatás volt ez, kétségtelenül, de történelmileg már többszörösen meghasonlott hallgatás. Előadásokkal (ezekre Heidegger szorgalmasan, készre írott szövegekkel készült), írásbeliséggel, helyel-közzel publikációkkal, és Hitler hatalomra jutása után dicstelen (bár sokat vitatott) közszerepléssel megszegett hallgatás. Megtört csend zajlik benne, a történelmileg időzi-



Balatoni vihar (2013)

tett felvert csend előzetese. A meg hasonlítás több vonulatban követhető. Egyik az élőszó írottan-nyomatott elismerése („A szóban-elmondottak nem szólnak többé nyomtatásban” – írta a Bevezetés a metafizikába előszavában). Másik a technikai (és társadalmi) médiumok alábecsülése (hogya a képzelet médiumával kapcsolatos ellentmondásos álláspontját éppen csak említjük itt) a technika eluralkodásának korában. Heidegger úgy találta, hogy a mai korban semmi új sem kezdődik (Unterwegs, 265. o.) és a technika állványzatára (Gestell) szerelt nyelvvel szemben az őstermelői metaforákkal megvilágítható nyelvet tartotta ontológiai érvényűnek (nyelv mint Aufriss, felhasználás-felvázolás, a népnyelvi barázdát vonni értelmében; die Zeige, ami a mutatni ígére vonatkozása mellett bevetett földet, szántót jelent a régi nyelvben; Unterwegs, 251, 253). Harmadik vonulat az önmegtartóztató tartózkodás. Először elvárta volna a világ, hogy a már híressé vált Heidegger elfogadja 1933-ban a neki felkínált fővárosi katedrát, majd a fasiszmus bukása után elvárta volna, hogy Heidegger magyarázkodjon. Ő egyiket sem tette. Magyarázatot adott ugyan (az említett interjúban, és egy 1945-ben készített feljegyzésében; utóbbi olvasható Az idő fogalma... című kötetben), de közvételét halála utánra hagyta. Időleges, átmeneti csendbe véve vissza az elhalasztott, konzervált felszólamlást. Magyarázata egyébként is éppen a korszerű kérdések vonatkozásában hiányos. Heidegger figyelmen kívül hagyja, mint életművében (és személyes érvényesülésének témájában is), a legújabb kori hatalom mibenlétének és a médiumoknak (melyek pedig eredései és immár foglalatjai is a nyelvnek) a kérdését. Hallgatása ennyiben el-hallgatás. Kettős értelemben: mint a beszéd elfojtódása (torkára forrasztja a szót a civilizátum), és mint hallgatás arról, amiről nemcsak beszélnie kellene, hanem amiről tudna is mit mondani.

A magyarázatok elmaradásának a magyarázatat a már letűnőben lévő – és azóta globálisan letűnt – természetes-vidéki élet (a világló Csend rezervátuma) iránti vonzalmában fedezhetjük fel. A fővárosi katedra visszautasításáról Heidegger egy rádiómonológban (Miért maradunk vidéken?, in: Denkerfahrten. Klostermann, Frankfurt/M., 1983, 9. old.) beszélt. „A déli Fekete-erdő egyik széles magas-völgyének meredek oldalában ismétlem magamban (csöndben) a szavakat, és lapozom közben sorra a Heidegger-album képeit: kilátás a ház ablakából, rálátás a házra, a ház mellett foglalt forrás csobog – áll 1150 méter magasban egy

kis síknyúhó. Alapterülete 6x7 méter. Alsó teteje három szobát fed be: a lakókonyhát, a hálórészt és egy búvárkodásra alkalmas cellát. A szűk völgyfenéken elszórva és az ellenkező meredélyen fekszenek szélesen rétegeződve a tanyák, nagy kiálló tetőkkel. A hegyoldalon felfelé kaszálók és legelők húzódnak az öreg, magasba nyúló, sötét fenyők erdejéig. Fölöttük nyári égbolt, melynek sugárzó terében két héja kering egyre magasabbra. Ez az én munkavilágom – ahogyan a vendég és a nyári kiránduló szemügyre veszi. Én magam sohasem nézegetem a tájat. Óránkénti, napszaki változásait az évszakok nagy emelkedésében és süllyedésében tapasztalom. A hegyek súlya, ősi köveinek keménysége, a fenyők megfontolt növekedése, a viruló kaszálók szerény pompája, a hegyi patak zúgása a messzi őszi éjszakában, a mélyen behavazott felületek szigorú egyszerűsége, mindez ott fenn nyomul és tolong a napi létezés (Dasein) során. És ez megint csak nem az élvezeteg belemerülés és a művi beleérzés szándékolt pillanataiban van így, hanem csupán akkor, amikor a saját létezés a maga munkájában áll. A munka nyitja csakis a teret eme hegyi valóság számára. A munka menete marad a táj történéseibe belesüllyedve. Ha a mélységes téli éjszakában vad hóvihar tombol lökéseivel a kunyhó körül, és mindent sorsszerűen elfed és betakar, akkor van itt a filozófia fő ideje. Kérdései akkor lesznek egyszerűek és lényegiek. Egyetlen gondolat kidolgozása sem lehet más, mint kemény és éles. A nyelvi formába öntés veszélyessége olyan, mint a magasba törő fenyők ellenállása a viharral szemben. És a filozófiai munka nem úgy folyik, mint egy különc ember oda nem tartozó (>deviáns« – mondanánk ma) foglalatalkodása. Beletartozik a parasztok munkájának kellős közepébe. Miként a parasztlegény felcipeli a nehéz szánt a meredélyen, és azt csakhamar bükkfahasábokkal tetézetten rakva veszélyes lesiklással udvarába kormányozza; miként a lassú és meggondolt járású pásztor jószágait a hegyoldalra föltereli; miként a paraszt előkészíti a számtalan zsindelyt a tetőfedéshez, úgy és akkor az én munkám is ugyanilyen fajta.” Becsukom az albumot. Fedeléről Heidegger derűsen néz maga elé a hegyi kunyhó ablakából. Mint tudjuk, valószínűleg éppen atomcsendben. (Nem) sejti vajon, hogy a szemében (már, mégis) a felvert csend (riadalma) tükröződik?

Megjelent: Ökotáj 1999; 20-21. sz.

BÚCSÚZÁS PETHŐ BERTALANTÓL

Dr. Botond Gyula pszichiáter

E rövid búcsúbeszéd című Pethő Bertalan egyik fotóalbumának címét választottam, melyben a magyarságot hűen képviselő művészek portréi láthatók, és amely cím, úgy vélem, Berci életútjára és munkásságára is illik.

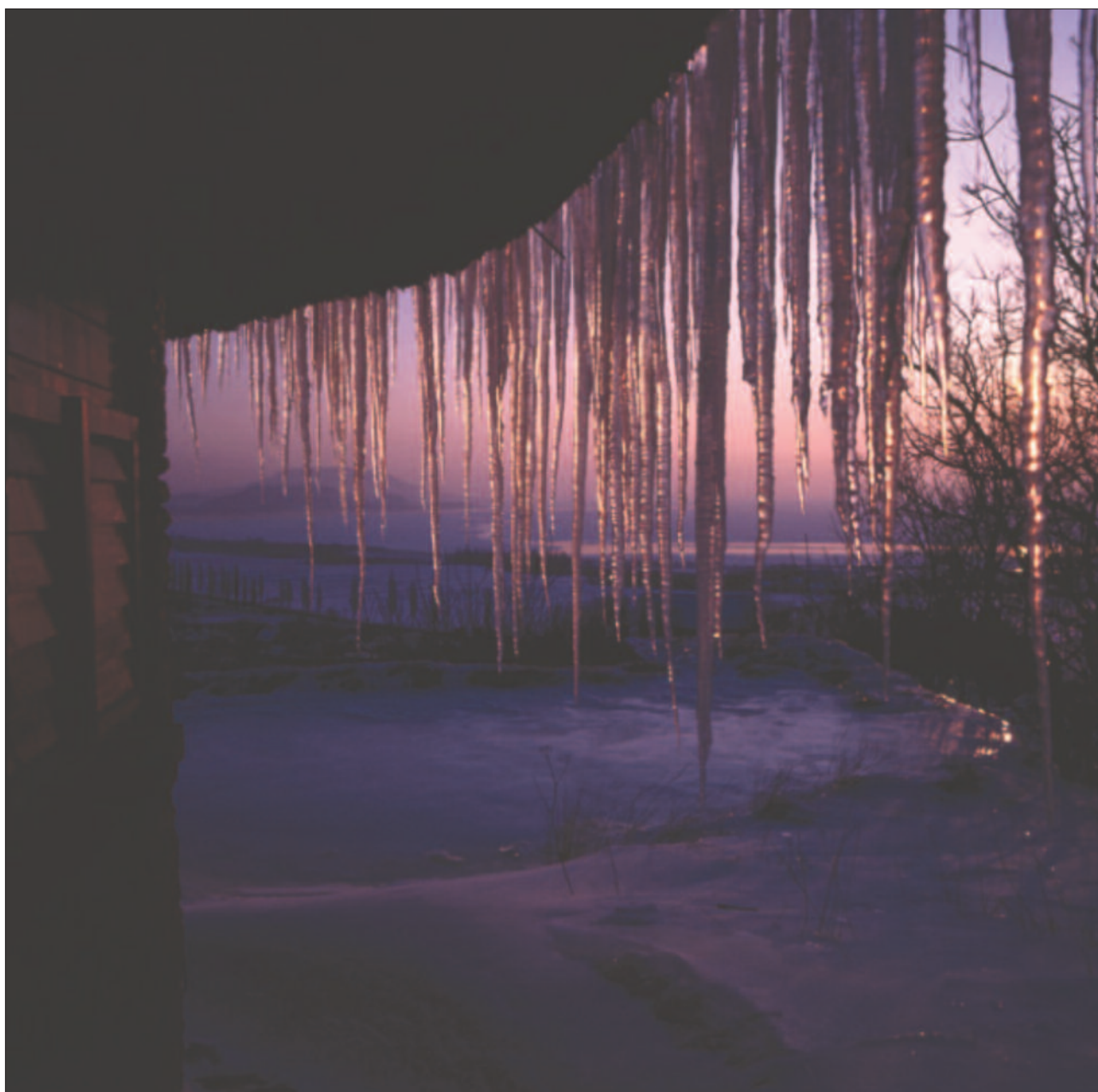
Nehéz hűségben

1995-ben a pszichiátriai szakvizsgámra készültem, és igyekeztem elolvasni minél több szakmai irodalmat. Ekkor került a kezembe egy négykötetes pszichiátria

tankönyv, mely nem szerepelt az ajánlott irodalomban, sőt többen kifejezetten nem ajánlottak mondták, én azonban egyszerűen nem tudtam letenni. Ezekben a kötetekben nem csupán a szűk szakmai ismeretek voltak leírva, hanem a lelki és elmebeteg emberi mivolt, mint a létezés sajátos élménye rajzolódott ki bennük, és mindez olyan empátikus, gondolkodói igényességgel megírva, mely az orvosi szakirodalmat filozófiai magasságba emeli. A kötetek írója Pethő Bertalan, akit akkor még nem ismertem, de már nagyon tiszteltem. Ismeretségünk egy konferencián kezdődött, ami-



Ember hallal (2013)



Jégcsapok (2013)

kor ajánlást kértem tőle a *Korunk filozófiája* című könyvéhez. Ekkor meghívott egy beszélgetésre az otthonába, amire nagy örömmel és nagy szorongással mentem el. Talán mondhatom, hogy ettől kezdődően fokozatosan barátság alakult ki közöttünk, amely során aztán számos, főleg filozófiai témájú magánbeszélgetésre, és több tucatnyi konferencián való közös részvételre került sor.

Pethő Bertalan, később már Berci, személyében egy olyan ember képe rajzolódott ki előttem, akinek nemcsak a szakmai, szellemi és művészi munkássága, hanem emberi, lelki tartása is csodálatra méltó. Úgy

vélem, hogy Berci orvosi, filozófiai és fotóművészi életművét (harminc kötetről van szó) ismerem, ugyanakkor azt is tudom, hogy nem ismerem. Minden kiadott és néhány kiadatlan Írását is olvastam, jó néhányat többször is, és minden újra olvasáskor rá kell ébrednem, hogy mennyi mindent nem vettem észre korábban. Számomra felfoghatatlan az a gondolati gazdagság és irodalmi, történelmi műveltség, precizitás és igényesség, amely tárgyalásmódját jellemzi, bármilyen témáról legyen is szó. Berci csaknem a teljes klasszikus és modern filozófiai irodalmat eredeti nyelven olvasta, tehát görögül, latinul, franciául, németül, angol-

lul, és majdhogynem mondatok szintjén ismerte. És ebben nemcsak egy hihetetlen szellemi teljesítmény mutatkozik meg, hanem az alázat az irodalom, a történelem, a kultúra és az igazság iránt. A posztmodernről szóló első könyvének első oldalán ezt írja: „Információhűség mindenekelőtt, legyen ez a jelszavunk! Át kell tekinteni az irodalmat, el kell jutni [...] a forrásokhoz, s tartani kell ezekhez magamat. Így lesz.” És valóban, így is lett mindvégig, de már előtte is így volt, mert ő nem tudott más módon viszonyulni.

Ugyanezen rendkívüli igényesség jellemzi fotóművészi albumait is. Portréképein emberi jellemek, sorok jelennek meg, tájképein pedig a természet lelke érződik. Ő maga így ír a második Balaton-tájképes kötetében: „A táj tiszta arca így igézi meg az erre járó, elrejtve homloka mögé a végzet eseményeit.” A „táj tiszta arcának” bemutatása talán sohasem kockázatmentes, de Berci életében azok a tájak, amelyeken ő járt, különösen veszélyesek voltak. Az írások, amelyekből ismereteit merítette, annakidején tiltottak voltak, rejtekutakon kellett beszereznie őket, de beszerezte. Az akkor fennálló politikai, társadalmi rendszer filozófiának álcázott rosszindulatú ideológiájáról már fiatalon leleplező kritikát dolgozott ki, amit évekig a legnagyobb titokban rejtegetett, csak a rendszer bukása után hozott nyilvánosságra. 1983-ban a bécsi Pszichiátriai Világkongresszuson való részvételt a hazai politikai vezetés megtiltotta, ő ennek ellenére részt vett, és tisztséget is vállalt. Ennek következményeként egy év múlva, a klinikai professzori kinevezése előtt, melyre jó eséllyel pályázott, hiszen ő volt az első, és akkor az egyetlen akadémiai doktori címmel rendelkező pszichiáter, egy koholt váddal fenyegették meg. Ilyen ellenséges környezetben nem tehetett mást, lemondott egyetemi klinikai állásáról, fizetés nélküli szabadságra ment évekre, és nem is tért vissza. Mindközben magánrendelést folytatott, filozófiai és magyarirodalom-kritikai tanulmányokat írt és publikált, pszichiátriai diagnosztikai rendszer nemzetközi kutatásában vett részt, művészfotókat készített és zenét hallgatott. A klasszikus zene szeretete, ismerete, koncertek látogatása életének állandó része volt. Legkedveltebb és legtiszteltebb zeneszerzője Bartók Béla, akiről első könyvét is írta. 1999-től kezdődően 22 alkalomból álló

társadalomtudományi konferenciasorozatot szervezett, a legmagasabb rangú magyar gondolkodók részvételével, 2001-től a Kodolányi János Főiskolán Posztmodernológiai Kutatóközpontot vezetett. Tudományos munkásságát 2015-ben a Magyar Érdemrend Középkeresztje kitüntetéssel ismerték el. Úgy vélem, Berci sokirányú érdeklődése, mélyreható ismeretei, mind tudományos, mind művészi termékeny alkotómunkája azon kivételes személyiségek közé sorolja őt, akikre tényleg illik a reneszánsz ember megnevezés.

Tudnunk kell azonban, hogy nem segítő, sokkal inkább ellenséges közegben munkálkodott. A 80-as években pszichiátriai kutatói ösztöndíjjal járt Amerikában, ahol megismerkedett a posztmodern művészettel, filozófiával és létállapottal. Ottani tanulmányaiból és élményeiből született a rendkívül magas igényű és nagyszabású Amerika könyv, mely évekig tartó akadályoztatás után Vay Tamás írói álnéven jelent meg. Ebben a könyvben olvasható egy fiktív beszélgetés, melyet egy cherokee indiánnal folytat, a sorsközösség érzetéből adódó egyetértéssel, és amely beszélgetésből kirajzolódik az az emberi közeg, mint átélés élmény, melyben Berci idehaza élt és dolgozott. E közeget minősítendő a „sunyi” jelzőt találja legmegfelelőbbnek. Idézem:

„Sokak szerint a megmaradás parancsolata ez a viselkedés a túlérővel szemben, de állíthatom, mondta, hogy nincs keservesebb élet, mint egy ilyen mentalitású országban. Mint sunyi országban, mondtam magamban.”

Nem volt tehát könnyű a hűség sem a tudományhoz, sem a kultúrához, sem a magyarsághoz. Efféle közegben értéket teremteni csak az árral szemben lehet, az alkotói munka harcot is jelent, de Berci lelki tartása, kérlelhetetlen ragaszkodása saját értékrendjéhez megóvta a legkisebb megalkuvástól is. Ennek köszönhető, hogy amit alkotott, az örök értéket képvisel.

Es ez az ember most eltávozott, olyan világba, amiről nem tudhatunk semmit, csak annyit, hogy nincs visszaút, és mi is oda fogunk érkezni. Egy rendkívüli élet ért véget, és egy rendkívüli életmű maradt hátra, ami mindannyiunké, mindannyiunk kincse, tananyaga, követendő példája. Isten veled Berci, köszönjük az életedet, a munkádat, amíg élünk, tisztelni és szeretni fogunk.

EGYHÁZI ÖLTÖZETEK

Dr. Krutsay Miklós

Minden testületben létezik alá- és fölérendeltségi viszony, bizonyos foglalkozásoknál egyenruhát viselnek és a rangfokozatot a ruha szabása, díszítése is mutatja. A katonaságnál a zubbony gallérján, hajtókáján és válllapján jelölik a fegyvernemet és a rangot. A pantalló piros sávja a tábornokok jelvénye. A rendszerváltás után újraalakultak a lovagrendek, és színes palástot viselő tagjaik megjelentek a Szent István-napi körmenetekben. 1990-től kezdődően fokozatosan bevezették hazánkban a bírák és az ügyészek talárviselését, amelyet már a múlt század elején tervbe vettek. 2011-ben újra megalakították a Koronaőrseget, díszes egyenruhával. Ma már szokványossá vált, hogy az egyetemi rektorok és dékánok ünnepségek alkalmával talárt viselnek, sőt, gyakran még az avatásra várók is ilyet öltenek életük ezen nevezetes napján.

Évszázadok alatt a katolikus egyházban is kialakultak, majd hagyományossá váltak különleges, mások által nem használt viseletek, ruhadarabok a hierarchia fokozatainak és bizonyos tisztségeknek jelzésére. Ezek a hagyományok korunk pápáinak uralkodása alatt lassan fogyatkoztak az indokolatlannak és szeszélyesnek látszó, többszöri változtatások során.

1951-ben XII. Pius megtiltotta a papságnak a világi címek (pl. hercegprímás) és nemesi címerek használatát (1. ábra). (Egyesek vitatták, hogy a pápának joga lenne mások által adott címekkel rendelkezni.) 1952-ben a pápa megvonta a bíborosoktól az uszályos talár viselésének jogát. VI. Pál, aki előszeretettel foglalkozott a ruházat kérdésével, 1969-től nem engedélyezte a bojtos öv, a csatos cipő, a galero, a mantellone használatát és a csuklyát a mozzettán. A nagyobb prelátusokat eltiltotta a mantelletta viselésétől. A piros körgallért és a piros kalapot a pápák számára tartotta fenn. A II. Vatikáni Zsinat eltörölte a manipulust, a négy kisebb egyházi rendet és az alszerpapságot. Ferenc pápa a tiszteletbeli vatikáni kisebb prelátusok címei közül csak a pápai káplán címet tartotta meg a Rómán kívüliek részére.

A díszruha által nyert tekintély lélektani fontosságával kapcsolatban Peyrefitte „Szent Péter kulcsai” c. regényében ezt adta Belloro bíboros szájába: „A vallás felemeli az embert a helyzete fölé. Aki képviseli, sohasem szabad, hogy leszálljon, mert egyszersmind leszállítja a benne megtestesülő eszményt. Minő bolond gondolat megfosztani mindattól, ami tekintélyt ad neki... Ami a népet illeti, sose lesz előtte ékeesebb bizonyítéka Isten létezésének, mint a püspöksüveg”.



1. ábra. Bíboros-hercegprímás címere

Az egyházban előírások szabályozzák, hogy hol, mikor, milyen ruhadarabok használhatók. Más a megengedett viselet magasabb rangúak jelenlétében, egyházmegyén belül, kívül és Rómában. Bizonyos ruhadarabok használata egyes tisztségek, rangok viselői számára van fenntartva. Azonban már a múlt században is nehezményezték (Mihályfi, 1918), hogy a szabályokat sokan nem tartják be, és az alacsonyabb rangúak többnyire élnek a magasabb fokozatok méltóságjelvényeivel.

Az egyházi rangsorban elfoglalt hely a ruha anyagát és színét is meghatározza. Csak a pápa használhat bársonyt, a bíborosok előjoga a moaréselyem, az érsekeké, a püspököké és a kisebb prelátusoké a közönséges selyem. A többieknek csak olcsóbb textiliákat engedélyeztek. A pápa ruházatának színe a fehér és a vörös, a bíborosoké a skarlátvörös, a püspököké és a kisebb prelátusoké az ibolyaszín (lilászín, püspöklila), az alacsonyabb rangúaké a fekete. A szerzetesek közül kinevezett bíborosok és püspökök régebben megtartot-

ták rendjük ruházatának színét, ezt VI. Pál megszüntette. A szerzetesek ruhája a rendben viselt tisztségüktől függetlenül egyforma, csak a kanonokrendek és a monasztikus rendek prépostjainál, ill. apátjainál utal mellkereszt a magasabb rangra.

A szertartásoknál használt, liturgikus ruhák a celebráns rangjától függetlenül azonosak, a nagyobb prelátusok öltözete azonban kiegészül néhány tartozékkal (mitra, pásztorbot, pallium). Ezekkel csak külön kiváltság alapján élhetnek a címzetes (tisztelőbeli, számfelletti) kisebb prelátusok és a kanonokok. A liturgikus felsőruházat (casula, dalmatika, stóla, vecsernyepalást, régebben a tunicella és a manipulus is) különböző színekben készül (egyházi színek), és évente kiadott előírás (directorium) szabályozza, hogy adott napon milyen színű kollekciót kell viselni. Pl. fehérét Szűz Mária és a hitvallók ünnepein, karácsonykor, húsvétkor, pirosat vértanúk ünnepein, pünkösdkor, feketét vagy lilát gyászszertartásokon, lilát karácsony és húsvét előtt (adventben és nagyböjtben), zöldet egyéb napokon. Az arany a fehérét, a pirosat és a zöldet, az ezüstsín a fehérét helyettesítheti. A rózsaszín az adventnek és a nagyböjtnek csupán egy-egy vasárnapján használható, a kék csak Spanyolországban, Mária-ünnepeken. A liturgiareform előtt nagypénteken fekete miseruhát használtak, ma vöröset (hogy ez se maradjon változtatás nélkül...).

A szertartáson nem celebránsként jelen lévő vagy kórusimán, körmeneten, ünnepségen részt vevő papság viselete (kórusöltözet) fehér karing. Ehhez a bíborosok vörös, az egyéb prelátusok ibolyaszínű talárt öltenek, amelyhez azonos színű birétum, mozzetta, mantelletta és cappa magna járulhat. A pápai káplánok a karing alatt megtartják fekete talárjukat.

Köznapokon a magasabb rangú világi papok is fekete talárt viselnek. Ilyenkor a rangot a mellkeresztén kívül a ruhaszegély, a gombok, az öv és a pileolus színe mutatja. Ezek a bíborosok öltözetén vörösek, a püspökök, c. apátok, c. prépostok ruházatán ibolyaszínűek. A vatikáni kisebb prelátusok, a kanonokok és az esperesek is jogosultak az ibolyaszínű öv viselésére. Az apostoli protonotáriusok és a pápai prelátusok fekete talárjának szegélye piros, a pápai káplánoké ibolyaszínű. A nagyobb prelátusok templomon kívül hordott kabátja a ferraiolo és a tabarro. Az alábbiakban a használatból kivont ruhaféleségeket is ismertetjük, mert az irodalomban és képzőművészeti alkotásokon gyakran szerepelnek.

Alba (miseing). A talár, ill. az amictus fölé öltött, bokaig érő, hosszú, szűk ujjú, fehér vászoning. Elöl zárt, nem gombolható. A derékon zsinór-öv (cingulum) fogja össze. A püspökök, az áldozópapok, a szerpapok és az alszerpapok liturgikus ruhája. Misével kapcsolatos körmenetben a celebráns ezt viseli karing helyett.

Amictus (humerales). A miseruházat első darabjaként felöltött, téglalap alakú, fehér vászon vállkendő. Két szalagja a mellen keresztvezve rögzíti. Liturgikus ruhadarab.

Baculus. L. Pedum.

Birétum. Négyszögletes papsapka, felül átlósan három vagy négy ív alakú, felálló lemezzel. A pápák nem viselik. A bíborosoké vörös, a püspököké ibolyaszínű, a lateráni kanonokrendi és a premontrei szerzeteseké fehér, a többi papé fekete (2. ábra). Közepén bojt lehet (a bíborosokén nincsen). Ezt többnyire a sapkával azonos színű, de a protonotáriusok fekete birétumán piros bojt van. Nem liturgikus viselet.



2. ábra. Világi áldozópap birétumban és karingben

Camauro. Fejhez simuló, fehér prémszegélyű, vörös sapka. Régen a pápák hordták, később a pileolussal helyettesítették. Újabban XVI. Benedek felelevenítette használatát.

Cappa magna. Hosszú (akár 7 m) uszályal bíró, ujjatlan, ibolyaszínű, ill. vörös selyempalást (3. ábra). Kivételes, ünnepélyes alkalmakkor a nagyobb prelátusok viselik. Az uszályt az uszályhordozó pap (*caudatarius*) viszi. A karing fölé öltik fel, felette mozzettát hordanak. A viselésére feljogosított kisebb prelátusok, kanonokok az uszályt a karjukon hordják. Nem liturgikus ruhadarab.

Cingulum. 1. Az albához tartozó, fehér zsinór-öv, amely a stólat is rögzíti. 2. A talárhoz tartozó, kb. 10 cm széles textilöv. Mindkét lelógó vége rojtos. A pápáé és egyes szerzeteseké fehér, a bíborosoké vörös, a püspö-



3. ábra. Bíboros pileolusban, karingben és cappa magnában

köke, a kisebb prelátusoké, kanonokoké, espereseké ibolyaszínű, a többieké fekete. A magasabb rangúaké szélesebb (akár 15 cm). Régebben bojtos végű öveket is viseltek, ezt VI. Pál tiltotta. A szerzetesek a habitushoz kötélövet, bőrvet vagy keskeny textilövet használnak.

Cipő. A pápa vörös félcipőt visel. Ez a bíborosok kórusöltözetéhez is engedélyezett. A többi pap cipője fekete.

Dalmatika. A szerpapok térdig érő, oldalt nyitott, kabátszerű liturgikus ruhája (4. ábra). Rövid, bő ujjja van. Az albára öltik fel és oldalt fűzik össze. A liturgikus színekben készül. A püspökök, mint valamennyi egyházi rend birtokosai, miseöltözetként az alba és a casula között vékony, selyem dalmatikát is viselnek (régebben a dalmatika alatt tunicellát is).



4. ábra. Dalmatika és tunicella

Falda. A pápai díszöltözet része volt. Az alba fölé felöltött, hosszú, fehér selyemkötény, amelynek sarkait két segédkező pap vitte, hogy a járást ne akadályozza. Célja az volt, hogy a trón lépcsőit borítva a pápa természetét nagyobbak tüntesse fel. Régebben a pápák temetési öltözetéhez is tartozott. Nem liturgikus ruhadarab. Ma már nem használják, utoljára VI. Pál viselte.

Fanone. A pápai miseöltözet része. Kétrétegű, kerek, fehér vállgallér, nyílirányú, arany csíkozással, közepén a nyak számára nyílással. A casula a két réteg közé kerül.

Ferraiolo. Bokáig érő, ujjatlan palást, hátul széles, egyenes gallérral (5. ábra). Vörös, ibolya-, ill. fekete színű lehet. Régebben a pápai kihallgatásoknál előírással viselet volt. Kültéren nem használatos, ünnepélyes, nem liturgikus ruhadarab.



5. ábra. Püspök ferraiolóban

Ferula. A pápa pásztorbotja. Egyszerű vagy kettős keresztben végződik.

Galero. Széles karimájú, vörös színű, bíborosi kalap (6. ábra). Hátul 15-15 bojt lóg le róla. Ma már nem



6. ábra. Bíboros galeróban

viselik. A papi címereken szerepel vörös, lila, zöld vagy fekete színben. 1969-ig a pápa ezt helyezte az újonnan kinevezett bíboros fejére.

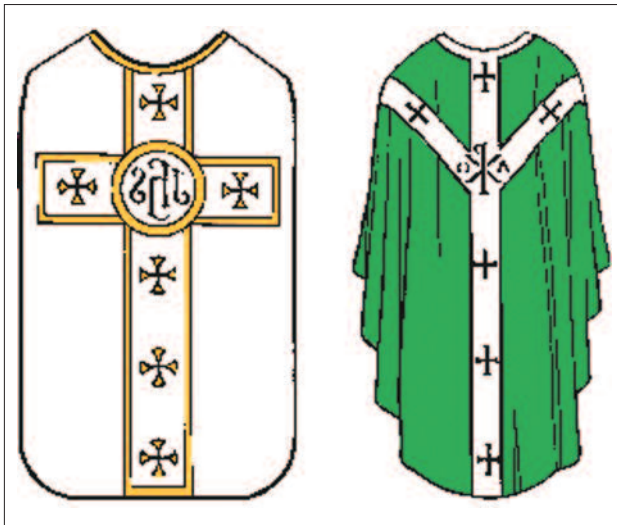
Habitus (csuha). Egyes régebbi szerzetesrendek tagjainak bokáig érő, hosszú ujjú felsőruhája. A talárnál bővebb szabású, és elől zárt, gomb nélküli. Csuklya tartozhat hozzá. A renden belül egységes kivitelű, a rangot nem jelzi. Színe a rendi szabályzattól függően lehet fekete, fehér, barna, ritkán szürke vagy kék.

Humerales. L. Amictus.

Infula. L. Mitra.

Karing. Térdig érő fehér ing (2. ábra). Misén kívüli liturgikus ténykedéseknél vagy ünnepi alkalmakkor a talár felett viselik. Alja és két ujjá csipkével lehet díszítve. Régen a prelátusoké hosszú, szűk ujjú, az alacsonyabb rangúaké rövid, bő ujjú volt (rochetum, ill. superpelliceum), ma már mindegyik hosszú, bő ujjú. Föléje mozzetta, pluviale vagy mantelletta kerülhet.

Kazula (casula, miseruha). A papi rend jelvénye. A drága, nehéz textiliákból készült, hímezett „római” casula oldalt nyitott, kiterítve téglalap alakú, lekerekített sarkokkal. A II. Vatikáni Zsinat után elterjedt „gótikus” kazula selyemből való, oldalt a karokat befedi, kiterítve kör alakú (7. ábra). Mindkettő közepén a nyak számára nyílás van. A liturgikus színekben készül. A szentmisét bemutató pap az alba felett viseli (a püspök a dalmatika felett).



7. ábra. Római kazula és gótikus kazula

Manipulus. A bal alkarra húzott kezelő, amelyről egy vagy két, trapéz alakú lebeny lóg le (8. ábra). A miseöltözet része és az alszerpapság jelvénye volt, a II. Vatikáni Zsinat óta nem használatos. A liturgikus színekben készült.

Mantelletta. Térdig érő, ujjatlan, az ujjak helyén kivágott kabát (9. ábra). A nyaknál szalaggal fűzik össze. A bíborosok vörös, a püspökök és a kisebb prelátusok ibolyaszínben, a szerzetes-prelátusok rendjük színében



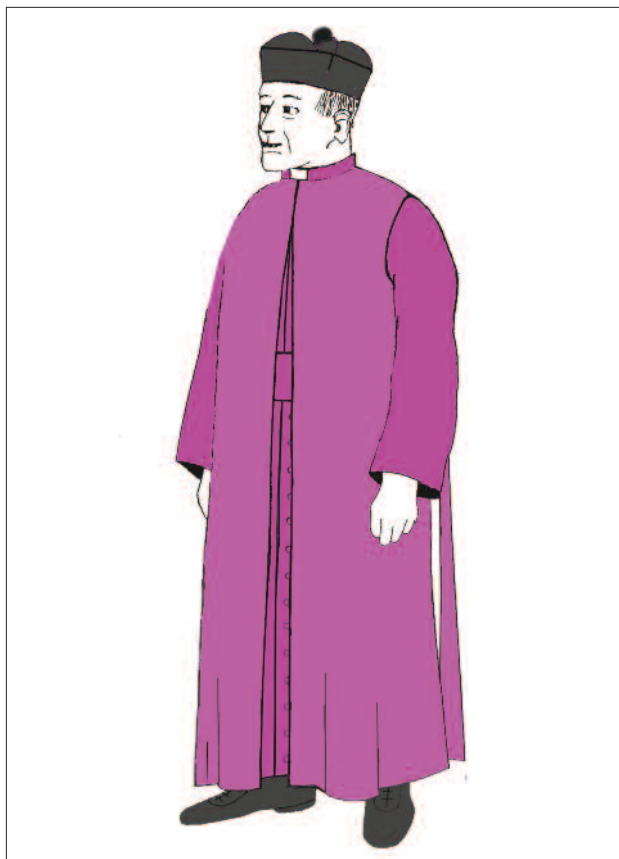
8. ábra. Manipulus és stóla



9. ábra. Protonotárius karingben és mantellettában

viselték a karing felett. Némelykor mozzettával egészítették ki. VI. Pál csak a római kúria egyes kisebb prelátusai részére engedélyezte használatát (prelati di mantelletta). Nem liturgikus viselet.

Mantellone. A talár felett hordott, bokáig érő, az ujjak helyén kivágott, a nyaknál összekapcsolható, ibo-



10. ábra. Pápai káplán mantellonében

lyaszínű kabát, vállrészen hátul, kétoldalt, díszként lelógó, hosszú szalaggal (10. ábra). A pápai udvar egyes kisebb prelátusai (prelati di mantellone: szertartásmes-terek, pápai káplánok) viselték. VI. Pál eltörölte használatát.

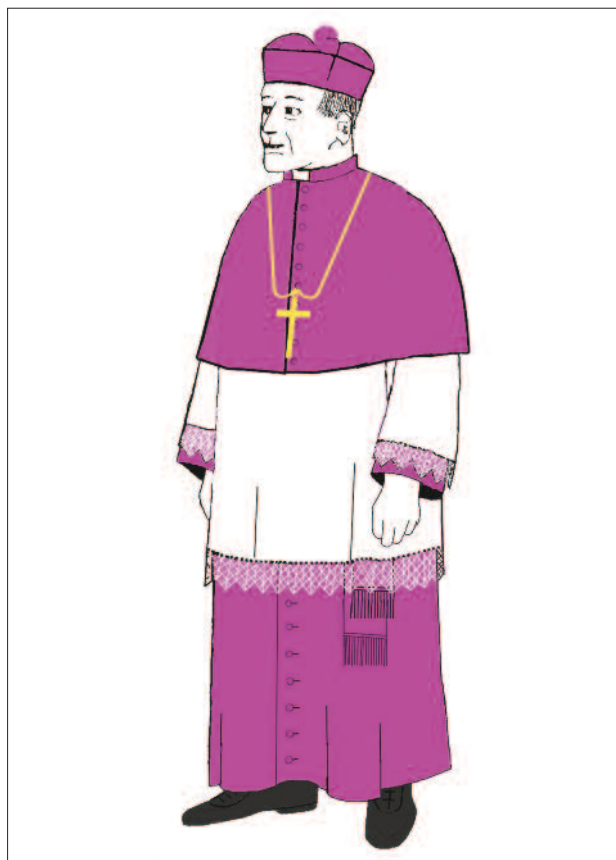
Mantum. A pápai díszöltözet része volt. A mellen csattal zárt, vörös vagy arany színű, hatalmas palást, amelynek széléit három segédkező pap vitte. Utoljára VI. Pál viselte.

Mitra (infula, püspöksüveg). Kétszúcsú selyemsüveg, hátul két, lelógó szalaggal (11. ábra). Lehet egyszerű fehér (m. simplex), arany szálakkal átszőtt fehér (m. aurifrigiata) vagy drágakövekkel ékesített (m. preciosa). Mindegyiket máskor használják. Szertartás közben az *infulistának* nevezett pap helyezi fel vagy veszi le. A püspöki rend jelvénye. A kisebb prelátusok csak egyéni kiváltság alapján, bizonyos alkalmakkor viselhetik.

Mozzetta (mozetta, mucetum). A prelátusok hosszú (könyökön alul érő), hátul egyenes aljú, elől gombsorral zárt vállgallérja, amelyet ünnepélyes alkalmakkor a talár, a karing vagy a cappa felett viselnek (12. és 13. ábra). Kiváltsággént egyes kanonokok is hordhatják egyházmegyéjükön belül. Kis csuklya tartozhat hozzá (ezt VI. Pál tiltotta). A pápáé és a bíborosoké vörös, a püspököké és a nullius apátoké ibolyaszínű, a többieké fekete. Készülhet prémszegéllyel vagy fehér



11. ábra. Pedum, mitra és pectorale



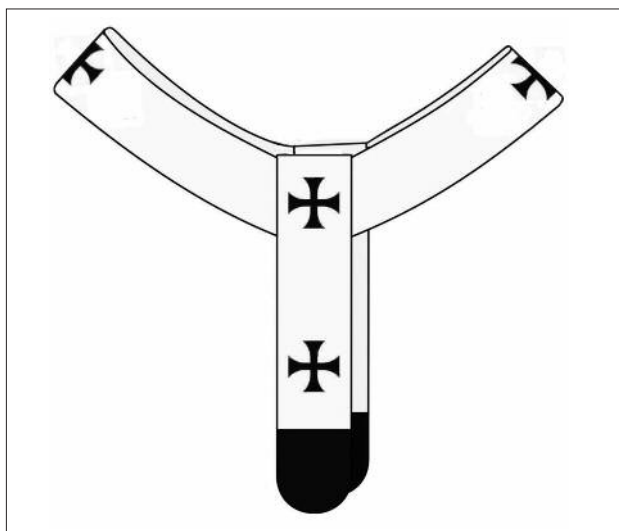
12. ábra. Püspök karingben és mozzettában

prémből (hermelin) is. Nem liturgikus ruhadarab. Egyes szerzetesek habitusához tartozó, hasonló ruhadarab elől zárt, hátul hegyes.

Pallium. A metropolitai joghatóságot jelző, hat fekete kereszttel díszített, kör alakú, fehér vállszalag (14.



13. ábra. Kanonok karingben és mozzettában



14. ábra. Pallium

ábra). Elöl és hátul egy-egy fekete végű nyúlvány lóg le róla (az utóbbiakban kis ólomnehezék van). (XVI. Benedek óta a pápáén a keresztek vörösek.) A miseruhához a casula felett hordják. A pápa adományozza a kinevezéskor. A megáldott palliumokat a vatikáni Szent-Péter-bazilika Confessio-oltára alatt őrzik. A pé-

csi és a váci püspöknek is volt palliumviselési joga, de ezt VI. Pál visszavonta.

Pectorale (mellkereszt). A prelátusok viselik joghatóságuk jelvényeként (11. ábra). Előírások szabályozzák, hogy aranyláncon vagy milyen színű zsinóron. Gyöngyökkel, drágakövekkel lehet díszítve. Misén az alba felett hordják, a kazula felett nem viselhető.

Pedum (baculus, pásztorbot). Kb. embermagasságú, díszes, aranyozott bot, amelynek felső vége csigavonalban görbült (11. ábra). A pápa pásztorbotja (ferula) keresztben végződik. A püspöki rend egyik jelvénye. Ha nincs a püspök kezében, akkor egy pap, a *pedista* tartja.

Pellegrina. A talár tartozéka lehet. Azzal összefüggő, azonos színű, a könyök fölé érő, elől nyitott vállgallér (15. ábra). A világi papok talárján általában van, a szerzetes papok talárján többnyire nincs pellegrina.



15. ábra. Világi áldozópap pellegrinás talárban

Pileolus (zucchetto). Félgömb alakú sapka, közepén kis fogóval (3. ábra). A prelátusok rangjelzőként állandóan viselik (még a mitra alatt is). A pápáé fehér, a bíborosoké vörös, a püspököké ibolyaszínű, az apátoké fekete. Nem liturgikus ruhadarab.

Pluviale (vecsernyepalást). Mellül csattal összefogott, kiterítve félkör alakú, díszes palást. Válláról hátul nagy, félkör alakú lebeny lóg le (16. ábra). A liturgikus színekben készül. Ünnepestes áldásoknál (keresztelő,



16. ábra. Pluviale



17. ábra. Püspök saturnóban és tabarróban

esküvő, temetés), körmeneteknél, litániáknál használják a karing vagy az alba felett.

Püspöki gyűrű. Drágakő díszíti. A püspöki rend egyik jelvénye. Búcsúban részesül, aki megcsókolja.

Saturno (cappello romano). Széles karimájú, félgömbösrű, vörös, zöld vagy fekete színű papi kalap (17. ábra). Főként Olaszországban használják. VI. Pál a vörös színűt a pápa számára tartotta fenn, a többieknek csak feketét engedélyezett. A pápáén és a bíborosokén vörös, a püspökökéen zöld zsinórdísz van.

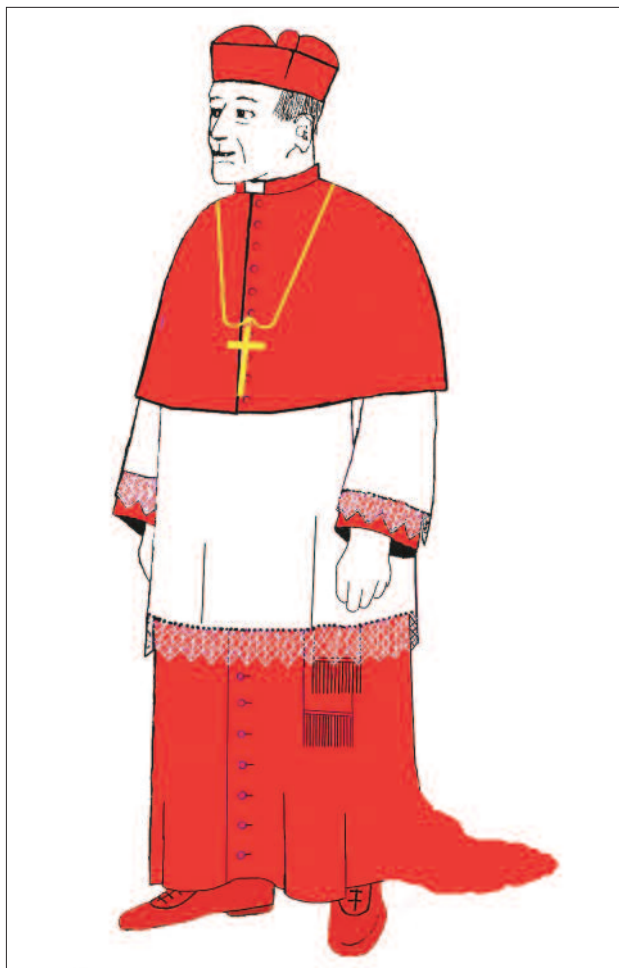
Simar. Pellegrinával ellátott talár, amelynek ujja a felkaron kétrétegű, a külső réteg gombsorral díszített (18. ábra). A pápa és lateráni kanonokrendi szerzetesek viselik, fehér, színben. A fekete színűt a nagyobb prelátusok az egyszerű talár helyett, köznapi viseletként hordták, ennek használatát VI. Pál eltiltotta.



18. ábra. Pápa simarban

Skapuláré. Egyes szerzetesrendekben a habitus felett viselt, vállszélességű, elől-hátul combközépig, láb- szárig vagy bokáig lelógó, a kötény szerepét betöltő ruhadarab.

Stóla. Nyakba vetett, két végével térdig lelógó, kb. 10 cm széles szalag (8. ábra). A diakónusi rend jelvénye. A liturgikus színekben készül. A miseöltözet részeként az alba fölé öltik fel, a püspökök kétoldalt lelógatva, az áldozópapok a mellen keresztvezve, a diakónusok a bal válltól a jobb csípőig húzódóan és a cin-



19. ábra. Bíboros uszályos talárban, karingben és mozzettában

gulummal rögzítve. Egyéb alkalmakkor a karing vagy a talár felett hordják, szabadon lógó végekkel.

Tabarro (mantello). Bokáig érő, ujjatlan palást, elől nyitott, hosszú vállgallérral (17. ábra). A nyaknál szalaggal fűzik össze. A nagyobb prelátusok viselik a talár felett, a templomon kívül. A pápáé vörös, a többieké vörös, ill. ibolyaszínű volt. VI. Pál a vörös színűt a pápa számára tartotta fenn, a többieknek csak feketét engedélyezett. Felsőkabátként használatos, nem liturgikus ruhadarab.

Talár: A világi papság és egyes szerzetesek (pl. a jezsuiták) felsőruhája. A gallértól a bokáig érő, hosszú ujjú, elől végig gombokkal zárt ruhadarab. (A szokásos 33 gomb Jézus életéveire emlékeztet.) Vállgallér (*pellegrina*) tartozhat hozzá (15. ábra). A pápáé és egyes szerzeteseké fehér, a bíborosoké, a püspököké és a kisebb prelátusoké ünnepi öltözetként vörös, ill. ibolyaszínű (egyébként fekete), a többi világi papé és a szerzeteseké fekete. Többnyire *cingulum*mal együtt viselik. A vatikáni kisebb prelátusoké vállgallér nélküli. Különleges formája a *simar* (18. ábra) A bíborosok uszályos talárjának (19. ábra) viselését XII. Pius megtiltotta. A szerzetesek talárja többnyire belső gombolású és vállgallérja nincs.

Tunicella. Az alszerpapok térdig érő, hosszú, szűk ujjú, oldalt nyitott, kabátszerű liturgikus ruhája volt, amelyet az alba felett viseltek (4. ábra). A liturgikus színekben készült. Újabban már nem különbözött a dalmatikától. A II. Vatikáni Zsinat az alszerpapsággal együtt eltörölte használatát.

Zuchetto. L. Pileolus.

Irodalom

- De protonotariis. Motu proprio (X. Pius). 1905. 02. 21.
 De vetito civilium. Decretum (S. Congr. Consist.). 1951. 05. 12.
 Valde solliciti. Motu proprio (XII. Pius). 1952. 11. 30.
 Pontificalis domus. Motu proprio (VI. Pál). 1968. 03. 26.
 Pontificalia insignia. Motu proprio (VI. Pál). 1968. 06. 21.
 Ut sive sollicite. Államtitkári instrukció. 1969. 03. 31.
 Per instructionem. Körlevél (S. Congr. pro Clericis). 1970. 10. 30.
Krutsay M: Római templomok, pápák, szerzetesek. Timp Kiadó, Budapest, 2009.
Krutsay M: A katolikus egyház szervezete. Magy Belorv Arch 2019; **72**: 316-323.
Krutsay M: A pápa méltóságjelvényei. Immunol Szemle 2020; **12**: 51-55.
Mihályfi Á: A nyilvános istentisztelet. 2. kiad. Stephaneum, Budapest, 1918.
Nainfa JA: Costume of prelates of the catholic church. J Murphy Co., Baltimore-Maryland, 1926.
Peyrefitte R: Szent Péter kulcsai. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1959, p. 53.

A tudománytól a gyógyulás mosolyáig

B E M U T A T J U K :

Viekirax ▼ + Exviera ▼:

szájon át szedhető, IFN-mentes kombináció ± ribavirin
krónikus GT1 és GT4 HCV fertőzés kezelésére

A Viekirax és az Exviera a krónikus hepatitis C kezelésére javasolt felnőtteknél

- **97%** SVR12 válaszarány az ajánlott séma szerint kezelt, GT1 HCV fertőzött betegpopulációban (n=1045/1075)^{1,2}
- **12 hetes** kezelési séma az 1b genotípusú HCV fertőzött nem cirrózisos vagy kompenzált cirrózisos, valamint 1a genotípusú HCV fertőzött nem cirrózisos betegek esetén^{1,2}
- Következésképpen magas gyógyulási arány többféle, az ajánlott séma szerint kezelt betegtypusban – akár a legnehezebben kezelhetők némelyikében is^{1,2}
- **8 hetes** kezelés megfontolandó korábban nem kezelt, 1b genotípussal fertőzött, minimális vagy középsúlyos fibrosisban szenvedő betegeknél^{1,2}



abbvie

AbbVie Kft.
1095 Budapest
Lechner Ödön fasor 7.
Tel: +36 (1) 455-8600
Fax: +36 (1) 455-8699



exviera®
daszabuvir
filmtabletta

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta (ombitaszvir, paritaprevir, ritonavir): www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_hu.pdf
Exviera 250 mg filmtabletta (daszabuvir): www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_hu.pdf

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600

Exviera: A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 402 131 Ft. Térítési díj: 402 131 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2020.02.27.
Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.hu oldalon. Az Exviera 2017. januártól tételes keretes finanszírozás keretében érhető el.

Viekirax: A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 4 613 616 Ft. Térítési díj: 4 613 616 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2020.02.27.
Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.hu oldalon. A Viekirax 2017. januártól tételes keretes finanszírozás keretében érhető el.

Irodalom: 1. Viekirax alkalmazási előírás 2. Exviera alkalmazási előírás

HU-VIE-X-200004 · Lezárás dátuma: 2020.02.27.

Gelsectan[®]

KAPSZULA

A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Bioprotektív filmréteg

- irritábilis bél szindróma, **IBS**
- bél túlérzékenység
fennállásakor,
- bizonyos gyógyszerek
bevétele után
- 2x 1-2 kapszula naponta*

Új fejezet
**A MUKO-
PROTEKCIÓBAN**



Gelsectan[®] 30x

Rendeltetés: A Gelsectan a bélfunkció helyreállítására alkalmazható a fellépő tünetek – például krónikus vagy kiújuló hasmenés, hasfeszülés, fájdalom, puffadás és bélgázképződés – enyhítésére és megelőzésére olyan betegeknél, akiknél a bélfunkció irritábilis bél szindróma (IBS) vagy bél túlérzékenység miatt, illetve bizonyos gyógyszerek bevétele után megváltozott. **Kiszerelés:** Buboréksomagolás, tartalma: harminc kapszula felnőttek számára. **Összetétel:** Xiloglükán, borsófehérje és szilómagkivonat, xilo-oligoszacharidok, magnézium-sztearát (növényi eredetű) és amorf lecsapott szilícium-dioxid. **Használati utasítás:** A kapszulát folyadékkal nyelje le.



***Adagolás:** A tünetek súlyosságától függően 1 vagy 2 kapszula naponta kétszer (reggeli és vacsora előtt) 2–4 hétig. Szükség esetén a kezelés folytatható. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nem kívánt eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goddwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 2222763 telefonszámon.

Dokumentum lezárva: 2020.10.02. GEL/HIRD/2010 GW01672