



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL



ISSN 0133-5464

LXXV. ÉVFOLYAM



5-6/2022

Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



- ✓ **GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE**
- ✓ **OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)**
- ✓ **1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ**
- ✓ **KÖZGYÖGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ**

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2022. február 10.



STRATHMANN

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

- FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ 197 VISSZATEKINTÉS ÉS JÖVŐKÉP
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ALAPÍTÁSÁNAK
65. ÉVÉBEN
- DR. TALLER ANDRÁS 202 **ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK**
COVID-19 BETEGSÉG ELLENI VAKCINÁCIÓ
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN
- DR. SCHWAB RICHÁRD 210 A HUMÁN MIKROBIOM KÓROKI SZEREPE
A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES ÉS ANNAK
SZÖVŐDMÉNYSPEKTRUMA
KIALAKULÁSÁBAN
- DR. SZAUDER IPOLY 218 A HYPERTONIA HATÉKONY, INDIVIDUÁLIS
KEZELÉSE A GYAKORLATBAN
- DR. SZAUDER IPOLY 231 MICROVASCULARIS ANGINA-CORONARIA-
BETEGSÉG A KLINIKAI GYAKORLATBAN
- MÉSZÁROS ÁKOS 259 **MŰVÉSZET**
VELÜNK ÉLŐ TÖRTÉNELEM.
CZENE BÉLA FESTÉSZETE
- DR. TULASSAY ZSOLT 266 AZ ÖRÖM MŰVÉSZETE – ART DECO
KIÁLLÍTÁS A NEMZETI GALÉRIÁBAN
- DR. KRUTSAY MIKLÓS 279 A BEFEJEZETLEN KATEDRÁLIS

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum következő számainak tervezett tartalomjegyzéke:

Buzas György: A vallás és a vastagbélrák

Karlócai Kristóf: Pulmonalis hypertensio

Varga Márta: A COVID-19 fertőzés gasztroenterológiai vonatkozásai, hatásai

Hidvégi Edit: A dohányzás és az emésztőrendszer

Lázár Imre: A belgyógyászati pszichoimmunológia hálózatalvú kérdései

Bakos Bence: A D-vitamin-pótlás hatása a mortalitásra

Művészeti közlemények

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Schwab Richárd

Belgyógyász, gasztroenterológus. Pályafutását Pap Ákos Professor iskola-teremtő műhelyében kezdte, és tíz évet töltött országos gasztroenterológiai centrumokban. Külföldi tanulmányutakon több éven keresztül bővítette ismereteit Bécsben, Baselben és Londonban. Jelentős tapasztalatokat szerzett a gyógyszerjelölt-vegyületek preklinikai és klinikai fejlesztésében néhai Kéri György Professor munkatársaként. Részt vett az Oncompass Medicine precíziós onkológiai diagnosztikai cég alapításában és annak igazgatósági tagja, mely a világon az elsők között vezette be a klinikai gyakorlatba az onkológiai betegségek személyre szabott kezeléséhez a daganatok molekuláris jellemzését. A molekuláris biológiai tudás integrációját a klinikai gyakorlatba a mikrobiom jellemzésével ugyanígy a világon elsők között kezdte meg kollégáival. Társ alapítója és egyik vezetője a budapesti MiND intézetnek, amelynek szakmai fókuszában az anyagcsere és az autoimmun gyulladásos betegségek mellett a neurológiai kórképek és a mikrobiom kapcsolódásának transzlációs kutatása és gyógyítása áll. Kutató, gyógyító munkája részeként részt vett az Endoexpert gasztroenterológiai csoportpraxis tagjaként az Affidea Bank Centerben létesült regionális Olympus referencia endoszkópos laborjának fejlesztésében, és itt végez endoszkópos beavatkozásokat.

Dr. Szauder Ipoly

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

Dr. Taller András

Címzetes egyetemi docens. 1984-ben végzett a SOTE Általános Orvostudományi Karán. Mielőtt az Uzsoki Kórház gasztroenterológiai profilú belosztályára került, három évet patológusként és 1 éven át nefrológiai osztályon dolgozott. Belgyógyász szakképzést 1991-ben, gasztroenterológiai szakképzést 1994-ben, PhD fokozatot 2003-ban szerzett. Az Uzsoki Utcai Kórház II. sz. Belgyógyászati osztályát 2007 óta vezeti. Fő érdeklődési területe az endoszkópia és a táplálásterápia. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozat 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@bel1.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. Lehoczy 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. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járai Zoltán

Dr. Krutsay Miklós

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szauder Ipoly

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Taller András

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malferteiner (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: Bede Tamásné

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 © 2022

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagok – vagy egy részének – bármely

formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET: medkiad@medicinazrt.hu

Ízelítő a MEDICINA KÖNYVKIADÓ gazdag választékából

www.medicina-kiado.hu



VISSZATEKINTÉS ÉS JÖVŐKÉP A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ALAPÍTÁSÁNAK 65. ÉVÉBEN

Az alapítástól az átalakulásig – 1957–1993. március

A Medicina Könyvkiadó alapításának 65. évében elővettem a teljesen elsárgult, erősen megrongálódott papírokat, amelyek „Pro memoria” felirattal a folyamatban lévő kéziratok munkafolyamatának leírását tartalmazták dr. Kulcsár Adorján egészségügyi csoportvezető aláírásával. Bizony rácsodálkoztam. 1957-et írunk.

A múlt megértését nagyban segítette, hogy 1991 június óta vezetem a Kiadót, így részese voltam még annak a rendszernek is, amikor minden könyv kiadását egyeztetés előzte meg.

1957. július 1-én az Egészségügyi Dolgozók lapjában megjelent a hír: „Az év elején alakult Medicina Egészségügyi Könyvkiadó feladata az orvosi, egészségügyi tankönyvek, szakkönyvek és ismeretterjesztő művek, valamint orvosegészségügyi szaklapok kiadása.

A könyvkiadási terv keretében régen hiányzó tankönyvek, szakkönyvek jelentek meg.

Ezek közül kiemelkedik Donhoffer Szilárd *Kórélettan*, Went István *Élettan* című tankönyve, új kiadásban jelenik meg Issekutz Béla nagyszerű *Gyógyszer-tana*. Már nyomdába került *Az ember anatómiája és élettana* című tankönyv Kiss Ferenc professzor úr szerkesztésében. *A gyakorló orvos könyvtára* című sorozatban olyan művek jelennek meg, amelyek az orvosok továbbképzését szolgálják.”

Dr. Kulcsár Adorján felhívást intézett a szakmához: „A kiadó feladatait csak úgy tudja megfelelően megoldani, ha az egészségügyi dolgozók széles tömegeire támaszkodhat. Ezért ezúton is kéri mindazokat, akik bírálatukkal vagy ötleteikkel segíteni tudják munkáját, ne sajnálják a fáradságot és keressék fel a kiadót.”

Hogyan működött ez a rendszer?

A könyvkiadás külső szereplői voltak:
EÜ Min. II. főosztály,
ETT Egészségügyi Tudományos Tanács,
ÁKV/Állami Könyvterjesztő Vállalat,
KF/Kiadói Főigazgatóság,
Akadémiai Kiadó – idegen nyelvű kiadás esetén.

A II/1. osztály intézte az egyetemi tankönyvek kiadásának ügyét. Innen kapta a Kiadó az egyetemi tankönyvek kiadásának tervét (szerző, téma és terjedlem). Ez az osztály jelölte ki a tankönyvek bírálóit is. Az éves tervben szereplő tankönyvek kiadásának sorrendjét és az egyéb felmerülő problémákat az előadóval folyamatosan közölni kellett.

A Kiadó köteles volt minden orvosi-egészségügyi témájú kézirat tervét az ETT-vel jóváhagyatni. Az ETT

határozatai egyes könyvtervekkel kapcsolatban a kiadó számára javaslatok voltak. A Kiadó számára az Egészségügyi Minisztérium tankönyvjavaslati hivatalos kiadványai kötelezőek. Az ETT lényegében abban adott tanácsot a Kiadónak, hogy a téma aktuális-e, a szerző megfelelő-e és a könyv kiadása sürgős-e. Ezzel szemben a kiadónak mindenkor fel kellett vetni a javasolt könyvvel kapcsolatban a gazdasági, technikai és kereskedelmi szempontokat.

A könyvkiadásnak ez a formája 1992-1993-mal véget ért. Mint minden működő rendszernek, ennek is voltak előnyei és hibái.

Mint korábban leírtam, 1991. június 4-én léptem be az akkor még állami vállalként működő Medicina Könyvkiadóhoz. A könyvkiadás, könyvterjesztés nem volt ismeretlen számomra, hiszen korábban a Művelt Nép Könyvterjesztő Vállalatnál dolgoztam. Így rálátásom volt a teljes állami könyvterjesztés működésére, későbbi összeomlására.

A Medicina Könyvkiadó életében egy új korszak kezdődött, ami néhány évre megnehezítette a korábban stabil gazdasági háttérrel rendelkező társaság életét.

Megjelent a Springer Kiadó a magyar könyvpiacra. A társaság dolgozói a Medicina Könyvkiadót elhagyva folytatták a munkát, a volt igazgató, gazdasági igazgató, kereskedelmi és műszaki igazgató. Készülve a távozásra, a konkurencia kiépítésére, mindent megtettek azért, hogy a Kiadó jövőbeli tevékenységét teljesen ellehetlenítsék.

A másik súlyos veszteség az volt, hogy a korábbi főszerkesztők, Krúdy Erzsébet és Brencsán János „átigazoltak” a Semmelweis Kiadóhoz.

Belépésem után szembesültem azzal, hogy mekkora a baj. Két hetem volt arra, hogy a hitelt nyújtó Posta Bank számára hiteles, vállalható jövőképet vázoljak fel.

A hitelt megkaptuk, amit néhány hónap után visszafizettünk, így fordulhattunk újabb hitelért. Nagyon nehéz három évet éltünk át, amikor végre azt éreztük, hogy egyenesbe jöttünk.

A külföldi tőkével pénzelt Springer Kiadó néhány év után befejezte magyarországi tevékenységét és tönkrement.

Az átalakulástól napjainkig

Egy új korszak kezdődött!

Én ennek nagyon örültem.

Mindent újra kellett építeni, ami nem volt kis feladat. Azt tudtam, hogy olyan szervezetet kell felépíteni, ahol minden megtalálható a biztonságos működéshez.



Budapest, Kereskedelmi Osztály

A szerkesztőségben gyakorlott szerkesztők dolgoznak, akik igyekeznek a lehetetlent megoldani, kialakítják egy-egy kézirat belső logikai, szerkezeti felépítését, különös figyelmet fordítanak a tankönyvek didaktikai szempontjaira, próbálnak egységes orvosi írásmódot követni.

Kiépítettünk egy saját stúdiót, ahol a kéziratok tördelése, a képek szerkesztése történik.

Számomra nagyon fontos volt, hogy a könyveinket saját könyvesboltjainkban értékesítsük, így a napi bevétel a kiadó számlájára kerül, nem kell 60 napot várni a kereskedő utalására.



Baross utcai könyvesbolt



Üllői úti könyvesbolt

1991-ben jártam először a Frankfurti Könyvkiállításán, célunk az volt, hogy megismerjük a világ egészségügyi könyvkiadását, leendő partnereinket.

Aki a könyvek világában számít, itt jelen van. Csodálkozva, némi irigységgel néztem a világ nagy orvosi kiadóinak a választékát, és arra vágytam, hogy egyszer

mi is ilyen „nagyok” legyünk. A „nagyság” alatt természetesen a szép, mives könyvekre gondoltam, hiszen a nyelvi korlát miatt Magyarországon túl nem nagyon juthatunk.

Bármilyen nehéz volt a gazdasági helyzet, a minőségből nem engedtünk. Munkánk gyümölcse hamar-



Debreceni könyvesbolt



Szegedi könyvesbolt

san kezdett beérni. Olyan sikeres könyvek jelenhettek meg, mint a Füredi János professzor úr által szerkesztett *A pszichiátria magyar kézikönyve*. 2020 szeptemberében a könyv hatodik kiadása jelent meg. Megemlíthetem a Gaál Csaba szerkesztésében megjelent *Sebészet* című könyvet, jelenleg a 12. kiadás előkészíté-

sén dolgozunk. Fonyó Attila professzor úr „*Élettan*” könyvének hetedik kiadása került a könyvesbolt polcaira. Tulassay Zsolt: *A belgyógyászat alapjai*, Tulassay Tivadar: *A Klinikai gyermekgyógyászat*, és folytathatnám a felsorolást.

Eljutottunk oda, hogy minden könyvet négyévente



Pécsi könyvesbolt

felújítunk, hogy naprakész szakmai tartalommal kerüljenek a felhasználók kezébe. Mára elmondhatjuk, hogy szinte nincs az orvostudománynak olyan területe, amiről mi nem publikáltunk.

Az egyetemi városokban lévő saját könyvesboltjaink látogatottsága, a kongresszusi személyes találkozások, az online felületen történt visszajelzések kellő információt adnak ahhoz, hogy mi hiányzik, milyen témát érdemes kiadni.

Jelenleg két folyóiratot gondozunk. A nagy múltra visszatekintő *Magyar Belorvosi Archivum* (MBA), valamint az *Immunológiai Szemle* jelenik meg a Kiadónál.

Számtalan díj ékesíti a Kiadó dicsőségfalát. Minden díjra nagyon büszkék vagyunk, mint amilyen például a Szép Magyar Könyvverseny és a Szent Györgyi Albert-emlékérem.

A jövő legfontosabb kihívásai

Elmúlt év augusztusában szembesültünk az óriási papírhánnal és áremelkedéssel.

Akkor arra gondoltunk, hogy néhány hónap, és a helyzet megoldódik. Sajnos, nem ez történt, az árak a duplájára emelkedtek. Az energiaárak emelkedésével a nyomdai árak tovább nőnek, így egyre kevesebb lesz a fizetőképes kereslet. Ez a folyamat már korábban elindított egy illegális folyamatot, a könyvek másolását, a tartalom digitalizálását.

Sok rendőrségi kihallgatás, bírósági tárgyalás ítélete győzött meg arról, hogy nem lehet ellenük hatékonyan fellépni.

A másik nagy kihívás, hogy a gyenge forint miatti devizaárfolyamon hogyan tudjuk eladni az angol-német nyelvű képzéshez behozott könyveket.

A harmadik nagy probléma, hogy hiányzik egy korszerű orvosi szótár, amelynek az a célja, hogy kidolgozott elvek alapján egységes írásmódot adjunk a szerkesztők kezébe.

Az 1992-ben készült *Orvosi helyesírási szótár* elvben máig érvényben van.

Alkalmazása, használata közben látjuk, hogy már az eredeti kiadásba is sok hiba csúszott.

Az orvosi szókincs időközben jelentősen bővült. Az utóbbi években a magyar orvosi nyelvterületen számos javaslattal élünk, ezek egységesítése nem valósult meg, javított kiadás híján nem érvényesültek.

2023-ban ünnepeljük a *Budapest a könyv fővárosa* 150 éves évfordulóját. Ebből az alkalomból a Szabó Ervin Könyvtár, a Medicina Könyvkiadó és az UNESCO május 19-én egynapos fórumot rendez.

A rendezvény célja, hogy a hazai és a nemzetközi kiadók képviselőivel megvitassuk a felsőoktatási tankönyvek kiadásainak jelenét, jövőjét. Tudjuk, hogy a gazdasági, kulturális körülmények különbözőek, de a magyar egyetemen folyó angol-német nyelvű képzésben használatos tananyagokat ismernünk kell.

2023 szeptemberére, a tanévkezdésre szeretnénk megjelentetni azt az Anatómia atlaszt, amelyen 3 éve

dolgozunk, talán elmondhatjuk, hogy a jelenleg forgalomban lévő atlaszok közül a legjobb lesz.

Elsőéves hallgatók keresnek meg, akik tartanak az anatómiavizsgától, ezért megvásárolnak három atlaszt. Ez az atlasz nagyon különleges lesz: fotóalbum preparátumok alapján, kiegészítve rajzos ábrákkal és a klinikummal.

Nagyon reméljük, hogy több külföldi kiadó érdeklődését fel tudjuk kelteni a jogok eladásával, a szerzők és a kiadó hírnevét gazdagítva.

Nyomatott könyv vagy elektronikus tartalom?

Néhány éve megfogalmaztam, hogy milyen a jó könyv:

Minden könyv – készüljön az nyomtatott vagy elektronikus formában – kihívás, felelősség. Kihívás, felelősség, hiszen meg kell felelnie annak a célközönségnek, akinek szánjuk.

Egy mondatban összefoglalva:

Alapkövetelmény a tudományos megalapozottság, a követhető logika és átláthatóság, rendszerezettség, a pontos, lényegre törő fogalmazás. Az oktatásmódszertani és didaktikai szempontok érvényesítése, a helyes nyelvhasználat, a szemléletesség, az élvezetes stílus.

Az utóbbi tíz évben többször hallottuk, hogy vége a nyomtatott könyvek korának. Mivel én magam a papíralapú nyomtatott könyveken nevelkedtem, talán elfoglultnak tartanának, ha most erről írnék. Ezért megpróbálok összefoglalni, hogy miben látom az elektronikus tananyagok előnyét:

– Költségoldalról kevésbé terheli a vásárlót és a kiadót, hiszen nincs nyomdaköltség.

– A szakmai ismeretek bővülésével folyamatosan javítható, bővíthető.

– A tárgyszavakra való keresés lényegesen gyorsabb, hatékonyabb.

– Nagyobb lehetőséget biztosít a tanultak utólagos áttekintésére, a tudás ellenőrzésére és értékelésére.

Összegezve talán ez lehet a kiadói filozófiánk is.

Legyen az nyomtatott vagy elektronikus könyv, sikeres csak akkor lehet, ha azt a jó könyvet alkotni kész szerzők, az igényes szakirodalmat megjelentetni szándékozó kiadó és az új ismereteket birtokolni vágyó olvasók közös akarata hozza létre.

2022. november

Farkasvölgyi Frigyesné



A COVID-19 BETEGSÉG ELLENI VAKCINÁCIÓ GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A COVID-19 betegség elleni vakcina hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló klinikai tanulmányokból a gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedőket kizárták. Bár az irányelvek általánosságban is javasolják ezeknek a betegeknek a védőoltását, kérdéses, hogy esetükben megfelelő immunválasz elérhető lesz-e. Az immunválaszt elsősorban nem is maga a betegség, hanem az annak kezelésére alkalmazott immun-suppresszív gyógyszerek befolyásolhatják. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás szerte a világon elsősorban az újfajta mRNA típusú vakcinával történt, ami további kérdéseket vetett fel. Az oltás megkezdésekor csak szakértői véleményekre és az egyéb oltásokkal szerzett tapasztalatokra lehetett hagyatkozni. Mára viszont már rendelkezünk vizsgálatokon alapuló ismeretekkel. A közlemény ismerteti a legfrissebb irodalmi adatokat és az ezeken alapuló ajánlásokat.

Kulcsszavak: gyulladós bélbetegség, SARS-CoV-2, COVID, vakcina

Taller A: VACCINATION AGAINST COVID-19 FOR PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Patients with inflammatory bowel disease (IBD) were excluded from clinical studies examining effectiveness and safety of COVID-19 vaccination. Guidelines in general suggest IBD patient's vaccination despite the fact that their proper immune response is questionable. Immune response is influenced mainly not by the illness itself, but the immunosuppressive medication used for therapy. For vaccination against SARS-CoV-2 worldwide mostly the new mRNA vaccine was used raising further questions. In the beginning the daily practice of vaccination was based on expert's opinions and on experiences with other vaccinations. Now that we already have data from clinical studies, this article gives an overview and recommendations based on the latest scientific publications.

Keywords: inflammatory bowel disease, SARS-CoV-2, COVID, vaccine

Magy Belorv Arch 2022; 75: 202–209.

A SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) fertőzés okozta COVID-19 betegség 2020-ra világjárvány lett. A pandémia megjelenésekor nem lehetett tudni, hogy az immunmediált gyulladós betegségekben (IMID), így a gyulladós bélbetegségekben (inflammatory bowel disease, IBD) szenvedőkben a vírusfertőzés súlyosabb, illetve az átlagtól eltérő lefolyású lesz-e. Azt sem lehetett biztosan tudni, hogy a fertőzéssel szemben ezek a betegek fogékonyabbak lesznek-e. Nemcsak a betegség természete, hanem a kezelés során alkalmazott, az immunrendszer működését befolyásoló immunmoduláns, és a fertőzésekkel szemben fokozott kockázatot jelentő immun-suppresszív kezelések is növelték a bizonytalanságot. Irodalmi adatok szerint fertőzés szempontjából a legnagyobb rizikót a kortikoszteroid kezelés jelenti, de a thiopurinok és a tumornekrózis faktor (TNF) gátlók is fokozzák a kockázatot.^{1,2} Az IL-12/23 gátló ustekinumab és az anti-integrinek (az anti- α 4 integrin kivételével, amely fokozza a polyomavirus-fertőzés okozta

resszív multifokális leukoencephalopathia kockázatát) nem jelentenek rizikót.^{3,4}

A védőoltások megjelenésekor hasonló kérdésekkel szembesültünk. A vakcina hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló klinikai tanulmányokból ezeket a betegeket kizárták. Bár az irányelvek javasolják a gyulladós bélbetegek védőoltását, egyes oltásokkal és fertőzésekkel szemben kérdéses, hogy a megfelelő immunválasz elérhető-e.^{5,6} Az újfajta mRNA típusú vakcina pedig további kérdéseket vetett fel. Az oltás megkezdésekor csak szakértői véleményekre és az egyéb oltásokkal szerzett tapasztalatokra lehetett hagyatkozni.

Nem SARS-CoV-2 elleni védőoltásokkal szerzett tapasztalatok IBD-ben

Az immun-suppresszív kezelés megkezdése előtt javasolt a gyulladós bélbetegek oltottsági állapotának felmérése és a hiányzó oltások pótlása. Irodalmi adatok szerint ez a mindennapi gyakorlatban sokszor elma-

rad.⁷ Amennyiben a kezelés megkezdését követően kerül sor a védőoltásokra, azok hatásossága csökkenhet. Az influenza elleni védőoltások rendszeres alkalmazása azonban javasolt az immunosuppresszív kezelés során is, ahogy az előírás szerinti pneumococcusvakcináció is. Mivel a gyulladással járó bélbetegségek közel fele nem részben a javasolt séma szerinti oltásokban, rendelkezünk adatokkal a kezeléseik közben alkalmazott oltások hatásosságáról. Élő kórokozóval történő oltás kivételével az immunosuppresszív kezelés alatt lévők minden más típusú oltást kaphatnak.

5-ASA. A sulphasalazinnak és az 5-ASA készítményeknek immunosuppresszív hatása nincs, a kezelés az influenza és a pneumococcus elleni oltások hatékonyságát nem befolyásolja.⁸

Kortikoszteroid. Erőteljes immunosuppressziót okoz a több mint két héten át napi 20 mg prednisonnal (vagy az ezzel egyenértékű szteroiddal) folytatott kezelés. A gyógyszerhatás nem szelektív, és többféle úton is hat. A HBV (hepatitis-B-vírus) és a pneumococcus vakcinációra adott immunválasz csökkent. A védőoltás 10 mg prednison adag alatt igazoltan hatásos. Mivel a szteroid a gyors remisszió elérésére való, ritkán okoz gondot annak kivárása, amíg az adag az oltás szempontjából biztonságos szintre csökkenthető, vagy elhagyható lesz.⁹

Thiopurin és methotrexat. Az immunmoduláns thiopurin és methotrexat az IBD fenntartó kezelés készítményei. Napi 3 mg/kg azathioprin (AZA), napi 1,5 mg/kg mercaptopurin, heti 0,4 mg/kg methotrexat, vagy ezeket meghaladó mennyiséggel kezelt betegek erőteljes immunosuppresszív kezelés alatt állóknak minősülnek. Az influenza, a HBV és a pneumococcus elleni immunválasz csökkent lesz, de a védőoltás hatásos marad.¹⁰

Anti-TNF- α . Az anti-TNF- α kezelés immunosuppresszív. A TNF proinflammatorikus citokin, amelynek az immunválasz kialakításában van fontos szerepe, különösen intracelluláris patogének esetén. A diszregulált TNF-termelés eltúlzott gyulladáshoz és a patogén autoreaktív immunsejtek túléléséhez vezet, aminek köszönhetően az IMID kórélettani folyamatában a TNF-nek központi szerepe van. Ezért terjedt el az IMID kezelésében az anti-TNF-terápia. Mivel a TNF az anti-génprezentáló sejtek érését, a T-sejtek és az immunoglobulin szintézist serkenti, feltételezhető, hogy az anti-TNF-kezelés a védőoltásra adott válaszreakciót korlátozni fogja. A 13-valens pneumococcus konjugált (PCV-13) és a 23-valens pneumococcus poliszacharid (PPV-23) vakcinára adott humorális immunválaszt csökkenti és egyes adatok szerint a védőhatás kevésbé lesz tartós.¹¹ Csökkent immunválasz jön létre influenza elleni védőoltást követően is. Alacsonyabb a szerokonverzió HBV és HAV védőoltások esetén is, egyes szerzők ezért azt javasolják, hogy ezek a betegek ne egy oltást, hanem teljes oltási sort kapjanak. Az irodalmi adatok nem egységesek, de a felmérések többsége szerint a szeroprotekcióhoz szükséges válasz minden oltás ese-

tében – kezeléstől függetlenül – elérhető, de csökkent. Az immunválasz további csökkenését észlelték azokban az IBD-betegekben, akik kombinált (anti-TNF + immunmoduláns /AZA vagy methotrexat/) kezeléssel voltak. A védőoltásnak ez a terápia nem ellenjavallata.

IL-12/23 citokingátlók. Az ustekinumab (IL-12/23 p40 alegység antitest) kezelés mellett – bár jelenleg kevés adat áll rendelkezésre – nem csökken az influenza, a pneumococcus és a tetanus oltásokra adott immunválasz.¹² Az immunosuppresszív hatás kevésbé kifejezett, mint anti-TNF kezelés esetén.

Integrin gátló antiadheziós molekulák. A teljesen humanizált monoklonális IgG-1 antitest, az anti- $\alpha4\beta7$ integrin alegységet blokkoló vedolizumab (VDZ) bélszelektív gyógyszer, amely a bélnyálkahártya felé történő leukocytá, lymphocytá és gyulladással járó fehérje extravasziót gátolja. A szisztémás gyulladásra a VDZ-nak elenyésző hatása van. A parenterális védőoltásokra adott választ nem befolyásolja, csak a per os vakcináció hatását csökkenti, így pl. a kolera orális vakcináét.

Janus-kináz inhibitor. A per os kezelési lehetőséget jelentő Janus-kináz inhibitor tofacitinib ún. kismolekula, amely a középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában (UC) a remisszió indukciójára javasolt. A rendelkezésre álló kevés adat szerint az influenza elleni oltás hatékonyságát nem, de a pneumococcus ellenit némileg csökkenti.

Az immunosuppresszív kezelés alatt lévő IBD betegek esetében tehát nem a vakcina okozta mellékhatásoktól, hanem a szuboptimális immunválasztól kell tartani.

A COVID-19 elleni védőoltás hatásossága

A pandémia miatt kulcsfontosságú, hogy az immunmoduláns és immunosuppresszív kezelés alatt lévő gyulladással járó bélbetegségekben is megfelelő védettséget biztosítsanak a SARS-CoV-2 fertőzés elleni védőoltások. Mivel ezeket a betegeket a fázis 3 vizsgálatokból kizárták, a vakcina hatásosságáról és biztonságosságáról csak megkésve érkeztek/érkeznek a közlemények. A kizárólag IBD-ről szóló és nagyobb esetszámú publikációk alapján ismerhető adatokat a 1. táblázat foglalja össze.

Hazánkban ma hat COVID-19 elleni védőoltás áll rendelkezésre. A Sinopharm előlt vírust tartalmaz. Vektorvakcinák az Ad26.CoV2.S (Johnson&Johnson), a ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) és a Szputnyik V. A BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) és a mRNA-1273 (Moderna) mRNS típusú védőoltások. A legtöbb klinikai vizsgálat az mRNS típusú védőoltásokkal kapcsolatban történt, de sok közlemény vizsgálta a vektorvakcinákat is. Alábbiakban az 1. táblázatban is feltüntetett vizsgálatok rövid összefoglalása következik, a közlemények megjelenésének sorrendjében.

Kennedy és mtsai azt találták, hogy a szerokonverzió az első oltást követően az infliximab- (IFX) kezelés mellett alacsonyabb, mint VDZ-kezelés esetén. A második oltás után erősödik a humorális válasz.

1. táblázat. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás hatásossága IBD-ben

Szerző	Vakcina	Esetszám	Eredmények
Kennedy ^{13, 14}	BNT162b2 ChAdOx1 nCoV-19	IFX: 865 VDZ: 428	Szerokonverzió 1. oltás után IFX < VDZ 2. oltás után jobb humorális válasz. Alacsonyabb Ab koncentráció: CD, IM, ≥60 év, dohányzás. Átvészelt betegséget követő oltás után magasabb az Ab koncentráció.
Kappelman ¹⁵	mRNA-1273 BNT162b2	IBD: 317	2. oltás után 64 nappal Szerokonverzió: 95% Sztteroid esetén: 85%
Wong ¹⁶	mRNA-1273 BNT162b2	CD: 23 UC: 25	2 oltás után szerokonverzió IBD = kontroll Ab szint IFX és VDZ < kontroll
Dailey ¹⁷	BNT162b2: 21 mRNA-1273: 7 Ad26.CoV2.S: 5	IBD: 33	védőoltást követően magasabb az Ab titer, mint átvészelt betegség után
Khan ¹⁸	BNT162b2 mRNA-1273	CD: 2870 UC: 4506	7 nappal a 2. oltás után – kezeléstől függetlenül – 80,4% hatásosság
Shebab ¹⁹	BNT162b2	IBD: 58 kontroll: 58	IFX + IM kezelés esetén alacsonyabb IgG-, IgA- és neutralizáló Ab-szintek
Ben-Tov ²⁰	BNT162b2	IBD: 12231 kontroll: 36254	áttörései infektio IBD-ben valamivel magasabb és a CD-ben gyakoribb
Kappelman ²¹	BNT162b2: 1123 mRNA-1273: 692 Ad26.CoV2.S: 94	CD: 1110 UC: 494 IBDU: 305	anti-TNF + IM kezelés esetén a legalacsonyabb az Ab-válasz
Vollenberg ²²	BNT162b2: 89 mRNA-1273: 6	CD: 60 UC: 35 kontroll: 38	anti-TNF: szignifikánsan alacsonyabb sVNT és S-IgG Ab-szintek a második oltás után 3 hónappal, és nem szignifikánsan alacsonyabb 6 hónappal a második oltás után
Alexander ²³	BNT162b2 mRNA-1273 ChAdOx1 nCoV-19	IBD: 483 kontroll: 121	IFX±thiopurine vagy tofacitinib: alacsonyabb Ab titer mRNS: magasabb Ab titer időskor: alacsonyabb Ab titer
Edelman-Klapper ²⁴	BNT162b2	CD: 122 UC: 53 IPAA: 6 IBDU: 1 kontroll: 73	szignifikánsan alacsonyabb Ab-szint az anti-TNF-α csoportban
Frey ²⁵	BNT162b2: 43 mRNA-1273: 32	IBD: 75	anti-TNF-kezelés esetén fél év alatt szignifikánsan csökken az Ab titer
Lin ²⁶	BNT162b2 ChAdOx1 nCoV-19	IFX: 2279 VDZ: 1031	IFX kezelteknél alacsonyabb az anti-RBD Ab-koncentráció, rövidebb az Ab féléletidő, gyakoribb és korábban alakul ki az áttörései SARS-CoV-2 infektio (≥ 2 héttel a 2. oltás után IFX: 5,8%, VDZ: 3,9%)

Ab: antitest, Ad26.CoV2.S: Johnson & Johnson vakcina, BNT162b2: mRNS Pfizer/BioNTech vakcina, CD: Crohn-betegség, ChAdOx1 nCoV-19: Oxford/AstraZeneca vakcina, IFX: infliximab, IBDU: nem klasszifikálható IBD, IM: immunmodulátor, mRNA-1273: Moderna vakcina, sVNT: surrogate virus neutralization test, UC: ulcerativ colitis, UST: ustekinumab, VDZ: vedolizumab

Alacsonyabb az antitest koncentráció a hatvan év feletiekben, az immunmoduláns kezelésen lévőkben, a Crohn-betegeken (CD) és az aktív dohányzóknál. Átvészelt betegséget követő oltás után magasabb antitestkoncentrációt mértek.¹³ Ezek a szerzők igazolták azt is, hogy PCR-teszttel igazolt COVID-19 betegséget követően is alacsonyabb az IFX-kezeltek antitestszintje, mint a VDZ-kezelteké.¹⁴

Kappelman és mtsai 317 IBD betegben a második mRNA-oltást követően 64 nappal 95%-os szerokonverziót állapítottak meg, de a szteroidkezelésen lévőkben ennél alacsonyabbat, 85%-ot mértek.¹⁵

Wong és mtsai vizsgálatába 23 CD és 25 UC beteg került. A szerokonverzió IFX- és VDZ-kezelés mellett is elmaradt a kontroll csoportban mérttől.¹⁶

Dailey és mtsai SARS-CoV-2 fertőzést, illetve vak-

cinációt követően mérték és hasonlították össze az antitestszinteket huszonhat évesnél (átlagéletkor 17 év) fiatalabb, biológiai kezelést kapó (IFX vagy VDZ) gyulladásos bélbetegeken. A PCR-ral igazolt fertőzést követően az IBD-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az antitestszint, és hat hónap múlva a legtöbbjükönél el is tűnt. Védőoltást követően tizenötször magasabb antitesttiteret találtak, mint a betegséget követően, és minden egyénben megjelent a neutralizáló antitest.¹⁷

Khan és mtsai több mint hétezer két mRNS-oltásban részesült amerikai veterán IBD-beteget négy hónapon át követve azt találták, hogy az oltás hatékony, de a védettség csak a második oltást követően alakul ki. A betegek több mint 92%-a férfi volt, 68 éves átlagéletkorral, és közel kétharmaduk UC-ban szenvedett. Szemben a klinikai vizsgálati adatokkal ebben a retrospektív feldolgozásban a védőoltás nem 90, hanem csak 80%-ban bizonyult hatékonyknak. A vakcinációs státuszra a kezelésnek nem volt hatása. A védőoltást követően kisebb eséllyel fertőződtek a betegek, és kisebb eséllyel lett súlyos vagy halálos kimenetelű a betegségük.¹⁸

Shebab és mtsai prospektív multicentrikus vizsgálatban 58 IBD és 58 kontroll mRNS vakcinációban részesült egyénben SARS-CoV-2 IgG, IgA és neutralizáló antitestet mértek. IFX kombinációs (azaz IF + immunmoduláns) kezelés esetén mindhárom antitestszintet alacsonyabbnak találták.¹⁹

Ben-Tov és mtsai retrospektív, tízezret meghaladó IBD beteget érintő vizsgálatában a második mRNS-oltást követően a hetedik és a tizennegyedik napon az átöröszes infekció nem szignifikánsan, de magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. De ez csak CD-re volt így, az UC-betegek e téren nem különböztek az egészséges kontrolltól.²⁰

Kappelman és mtsai 1909 IBD-beteg prospektív vizsgálatában az mRNS vakcinációt követően 96%-ban találtak pozitív antitestválaszt. Az antitestválaszt nem adók idősebbek (OR: 2,1), és negatívan befolyásolja az antitestválaszt az anti-TNF α , 6-mercaptopurin-, azathioprin-, methotrexatkezelés is (OR: 4,2). Sulphasalazin és 5-ASA vagy ustekinumabkezelés esetén kisebb eséllyel marad el az antitestválasz (OR: 0,3, ill. 0,2). A vedolizumab és a szisztémás szteroid alkalmazásának szignifikáns hatását nem tapasztalták. CD-betegekben nagyobb eséllyel marad el az immunválasz, mint UC-ban szenvedőkben, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A humorális immunválaszt befolyásoló rizikótényezőknek, csökkenő valószínűséggel a következőket találták: kombinált immun-suppresszív (anti-TNF + immunmoduláns) kezelés (az antitest titer százalékos csökkenése: -77%), anti-TNF terápia (-62%), BNT162b2 versus mRNA-1273 (-50%), per os szteroidkezelés (-40%), budenosid (-33%), thiopurin monoterápia (-29%) és az életkor előrehaladtával évtizedenként (-12%). A második mRNS oltást követő hatodik héttől a tizenkettedik héig hetente mérve az emberben SARS specifikus anti-

RBD (receptor binding domain) immunglobulin G (IgG) antitestszintet, azt találták, hogy a BNT162b2 oltást követően gyorsabb a csökkenés, mint a mRNA-1273 vakcináció után. Az Ad26.COVS adenovírus vektorvakcina egyetlen oltást igénylő forma után három hónap múlva az oltottak 81%-ában találtak antitestválaszt.²¹ Az anti-RBD IgG kvantitatív meghatározása mellett elvégezték a fertőzésre típusos, de védőoltást követően ki nem alakuló SARS-CoV-2 nucleokapszid (N) fehérje elleni antitest kvalitatív meghatározást is. Azt a 65 beteget, akikben kimutatható volt a nucleokapszid antitest kizárták a vizsgálatból. A második oltást követő 67. napon mérték az antitesttiteret. A betegek 36%-a anti-TNF- α monoterápián volt, és 11% az anti-TNF- α kezelés mellett egyéb immunmoduláns gyógyszert is kapott.

Vollenberg és mtsai a humorális immunválaszt anti-RBD antitest (SARS-CoV-2 S-IgG) kvantitatív meghatározással és a neutralizációs potenciált surrogate vírus neutralizációs teszttel (sVNT) végezték 95 IBD-betegben és 38 egészséges kontrollszemélyben. A mérések az első és a második védőoltás előtt, illetve 3 és 6 hónappal a második vakcinációt követően történtek. A második oltást követően mindenkinél volt szerokonverzió, de IBD-ben az első oltás után, és 3, illetve 6 hónappal a második oltást követően az antitestszint és a neutralizációs kapacitás is alacsonyabb volt. Infiximabkezelés mellett a második oltást megelőzően és 6 hónappal a második oltást követően szignifikánsan alacsonyabb sVNT értékeket mértek, mint egészséges kontrollszemélyekben.²²

Alexander és mtsai multicentrikus prospektív vizsgálatban 53–92 nappal a második oltást követően mérték az antitestválaszt. Az antitestválasz mértéke az alkalmazott immun-suppresszív kezeléstől függően változó volt. Az IFX-kezelteken a spike protein antitest az egészséges kontrollhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb volt, ahogy IFX+thiopurin vagy +tofacitinib kezelés esetén is. Az mRNS-vakcináció esetén az antitest titer magasabb volt, mint vektorvakcina mellett. Az időskor alacsonyabb antitesttiterhez vezetett. E vizsgálat szerint az IFX-monoterápia esetén az oltottak 10, IFX+immunmoduláns kezelés esetén 13%-ában nem alakul ki humorális immunválasz.²³

Edelman-Klapper és munkatársainak közleménye prospektív kontrollált multicentrikus izraeli vizsgálat teljes, azaz kettő mRNS- (BNT162b2) oltásban részesült IBD-betegekről, akiket a második oltást követően még négy héten át követtek. Tüskefehérje elleni antitestszinteket, funkcionális aktivitást, anti-TNF szérumszinteket mértek, és a nem kívánt mellékhatásokat figyelték. A vizsgálatban 73 egészséges kontroll mellett 185 IBD (CD: 122, UC: 53, IPAA: 6 és IBDU: 4) beteg vett részt, akik közül anti-TNF- α kezelésen 67 (CD: 56, UC: 8, IPAA: 2 és IBDU: 1) és nem anti-TNF- α terápián 118 (CD: 66, UC: 45, IPAA: 4 és IBDU: 3) beteg volt. Az első oltást követően a kontrollcsoport minden tagja szeropozitív lett, de az IBD-seknek csak

a 93%-a; függetlenül az alkalmazott terápiától. A második oltást követően minden résztvevő szeropozitívvá vált, de az túskefhehérje elleni antitestszint szignifikánsan alacsonyabb volt az anti-TNF- α csoportban, mint az ilyen kezelést nem kapó, illetve egészséges egyéneknél. A neutralizáló és inhibitorfunkciók hasonlóan alakultak. Az anti-TNF- α gyógyszer szintjéről ezek az eltérések függetlenek voltak. Áttöréses fertőzés mindhárom csoportban 2% körüli volt, és eltérést a nem kívánt hatásokban sem tapasztaltak. A védőoltás az IBD aktivitását nem befolyásolta egyik csoportban sem.²⁴

Frey és mtsai az anti-spike antitestválaszt mérték 75 IBD-s mRNS-vakcinációban részesült betegen, a teljes vakcináció után 1, 3, és 6 hónap múlva. Hat hónap múlva minden betegnek volt megfelelő anti-RBD antitestje: 78,7%-nak (59 fő) magas, a többieknek alacsony. A 16 betegnek, akiknél alacsony antitestszintet találtak, a 75%-a (12 fő) anti-TNF- α kezelésen volt és 63%-uk (10 fő) anti-TNF- α monoterápiában részesült. Míg a VDZ és a tofacitinib kezeltek mindegyike magas antitestszinttel rendelkezett, az ustekinumabbal kezeltek 88,2%-áról, az anti-TNF- α kezelteknek csak a 68,4%-áról volt ez elmondható. Akiknek a komplett oltást követően egy hónap múlva magas antitestszintjük volt, megtartották azt, kivéve, ha anti-TNF- α -kezelésen voltak. Anti-TNF- α -kezelés esetén a kezdeti magas antitestszint is fél éven belül szignifikánsan csökkent.²⁵

Lin és mtsai közleménye szerint komplett BNT162b2 vagy ChAdOx1 nCoV-19 oltást követően az IFX-al kezeltben alacsonyabb az anti-RBD antitestkoncentráció, rövidebb az antitest féléletideje, gyakoribb és korábban alakul ki az áttöréses SARS-CoV-2 infekció, mint a VDZ-al kezeltben, de a BNT162b2 vakcina magasabb antitestkoncentrációt eredményezett, mint a ChAdOx1 nCoV-19 védőoltás (1084 U/ml vs 290 U/ml). A féléletidőt negatívan befolyásolta a dohányzás is, és amíg azt ChAdOx1 nCoV-19 oltást követően 45 napnak mérték, BNT162b2-t követően csak 30 nap volt. Az átvészelt fertőzést követő oltás mindkét csoportban erőteljesebb humorális választ eredményezett. Vedolizumabbal kezelt antitestkoncentrációja és az első oltást követő szerokonverzió 4–6-szor magasabb, mint infliximab esetén. A második oltást követően a különbség bár kisebb, de megmarad. T-sejtes immunválasz a biológiai kezeléstől és az alkalmazott vakcinától függetlenül a betegek ötödében nem alakult ki.²⁶

Jena és mtsai 46 vizsgálat metaanalízisét végezték el. A közlemény szerint a szerokonverzió IBD-ben érdemben nem tér el az egészségesekétől, 96%-os a 98%-kal szemben. Szteroid- és anti-TNF+immunmodulátorral történő kezelés esetén kissé alacsonyabb, de az eltérés nem szignifikáns; 93, ill. 94%. Az anti-TNF-kezelés önmagában, illetve a vedolizumab, az ustekinumab és a Janus-kináz inhibitor kezelés nem befolyásolja a szerokonverziót. Az mRNS védőoltás 97%-os, a vektorvakcinával történő pedig alacsonyabb, 87%-os szerokonverziót eredményez. Az antitest titer csökke-

nése már a komplett vakcinációt követő negyedik héttől elkezdődik. A csökkenés gyorsabb az anti-TNF, az immunmodulátor és ezek kombinált terápiáján lévőkben.²⁷ Az áttöréses infekció nem lesz gyakoribb. A neutralizációs válasz IBD-ben alacsonyabb. Egyéb IMID-kórképekben anti-TNF+immunmodulátor-kezelés mellett a szerokonverzió szignifikánsan alacsonyabb, aminek oka lehet, hogy az IBD-ben alkalmazottól eltérő kombinációkról lehetett szó, de az is állhat a háttérben, hogy az IBD-ben kisebb esetszámú vizsgálatok állnak rendelkezésre. Magyarázat lehet az is, hogy Jena és mtsai metaanalízisében befolyásoló tényező a heterogenitás: eltérő betegpopuláció (melyik IBD és annak aktivitása, életkor, gyógyszeres kezelés, társbetegségek), eltérő vakcinák, a szerokonverzió és a kimenetel meghatározása, a laboratóriumi mérési eljárások stb.

A COVID-19 elleni védőoltás biztonságossága

Alapvető elvárás, hogy a védőoltás ne csak hatásos, hanem biztonságos legyen IBD-ben is. Ennek jelentősége akkor vált még inkább hangsúlyossá, amikor a súlyos, végzetes kimenetelű trombotikus szövödményekről jelentek meg beszámolók. Az IBD-betegek jelentős része félt a mellékhatásoktól és félt, hogy a vakcinációt a gyulladással járó bélbetegség fellángolásához vezethet. Tartottak attól is, hogy ismeretlen okból kialakuló betegségekre egy újfajta hatásmechanizmusú védőoltást kapnak, olyat, amiről semmilyen megelőző tapasztalat sincs. A kérdések mára sokat tisztultak, hisz jelenleg a biztonságosságot illetően is elsősorban az mRNS vakcinákról rendelkezünk vizsgálatokkal.

Az átlagnépességben az első mRNS-oltást követően 13,5%-nál, vektorvakcinációt követően pedig 33,7%-nál észleltek szisztémás és 71,9, illetve 58,7%-ban lokális tüneteket. A második mRNS-oltás után több lett a szisztémás tünet (22%) és valamivel kevesebb a lokális tünet (68,5%).²⁸ COVID-19 fertőzést követő vakcináció esetén az első és a második oltást követően is gyakoribbak a mellékhatások, mint a betegségen át nem esetekben.

A mellékhatások nagy része az oltást követő 24 órán belül jelentkezik. A különös jelentőséggel bíró oltási szövödmények többnyire nem egy, hanem 30 napon belül jelennek meg. Az anaphylaxiát, a szívinfarktust, a myocarditist, a pericarditist az arcidegbénulást, a coagulopathiákat, a tromboembóliákat, a Guillain-Barré-szindrómát, a myelitis transversát, a narcolepsiát, az encephalomyelitist, az immunthrombocytopeniát, és a ChAdOx1 nCoV-19 vakcinációt követően leírt vakcina indukálta immuntrombotikus thrombocytopeniát (VITT) sorolhatjuk ebbe a csoportba. Az oltást követő tünetek azonban eltörpülnek a betegséggel járók mellett, és a ritka kivételektől eltekintve pusztán átmeneti kellemetlenségek. Ezek a szövödmények is lényegesen gyakoribbak a betegségben, mint az oltást követően.

2. táblázat. Mellékhatások gyakorisága a védőoltást követően IBD-ben a száznál nagyobb esetszámú közlemények alapján

Csoportosítás szempontjai		Gyakoriság (%)
Vakcina típusa	mRNS	37-55
	mRNS és vektor*	53-74
Dózis	egy oltás	37-57
	két oltás	53-74
Lokális	mRNS	35-72
	mRNS és vektor*	86-87
Szisztémás	fáradtság	30
	fejfájás	23
	myalgia	18
	borzongás	15
	láz	10
	arthralgia	10
	tápcsatornai tünet	6-8
	bőrtünet	1
Súlyos (SAE)	2	
IBD flare	2	

* olyan vizsgálatok, amelyekben nem vizsgálták külön-külön az egyes védőoltások okozta nem kívánt hatásokat, flare: fellángolás, SAE: serious adverse event

Az IBD-ben észlelt nem kívánt hatásokat a 2. táblázat foglalja össze.²⁹ Leggyakoribbak az oltás helyén jelentkező helyi reakciók (pír, duzzanat, fájdalom), a fáradtság, rossz közérzet, a fejfájás, myalgia, arthralgia és a láz. Súlyos mellékhatás (azaz a napi tevékenységet korlátozó vagy kórházi kezelést igénylő) lényegesen ritkábban alakult ki. Az oltást követő mellékhatások egyrészt zömmel enyhék, másrészt rövid idő alatt lecsengenek, és nem térnek el az átlagtól.³⁰ Az első védőoltást követő szisztémás mellékhatások rizikófaktora a lezajlott COVID-19 betegség és női nem; a második oltásé pedig az ötven év alatti életkor, a női nem, az anti-TNF és VDZ kezelés.³¹

A CORALE-IBD vizsgálatban a harmadik mRNS-oltást követően valamivel kevesebb mellékhatást regisztráltak, mint a második után, de a gyomor-bélrendszeri tünetek gyakoribbá váltak. A súlyos tünet azokban gyakoribb, akiknek a második oltás után is voltak súlyos tünetek. Gyakoribb és kifejezettebb tüneteket a fiatalokban észleltek. A mellékhatások jellege viszont nem változott, az esetek közel felénél jelentkező lokális reakciótól a kb. 2%-ban előforduló memória- és hangulatzavarig terjed. Az IBD-s oltottak harmadánál fáradtság és általános gyengeség, rossz közérzet, nyelődüknél fejfájás, szédülésérzés, közel minden ötödiknél láz, ízületi- és izomfájdalom, illetve kevesebb mint 10%-nál hányinger és hányás, vagy alvászavar, vagy lymphadenomegalia, vagy torok száj, szem, fülészeti panaszokkal, vagy köhögéssel, légúti panaszok megjelenésével kell számolni.³²

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok szerint az

oltás biztonságossága IBD-ben az átlaggal egyező, sőt az immunuszuppresszív kezelésen lévőkön – egyes (nem nagy esetszámú) vizsgálatok szerint – ritkábbak a mellékhatások. Az IBD-fellángolások jellemzően nem súlyosok, nem is tartanak hosszan, és csak elvétve igényelnek terápiamódosítást. A fellángolás és a gastrointesztinális mellékhatások meghatározása azonban a közleményekben nem egységes. Amit egyesek fellángolásnak tekintettek, azt más közleményekben a mellékhatások közé sorolták.

Harmadik (kiegészítő alapimmunizációs) védőoltás (A harmadik oltás [third primary dose] nem azonos az emlékeztető [booster] oltással)

A vizsgálatok igazolták, hogy az immunmoduláló kezelésen lévőkben csökkent az oltást követő immunválasz, és idővel ez a csökkent védettség is eltűnik. A második oltást követően 14–18 héttel az antitestszint olyan alacsonyra csökken, amelyről úgy tartjuk, hogy már nem biztosít védettséget. Vedolizumabbal kezelték és egészségesek esetén ilyen csökkenést nem tapasztaltak. A kortikoszteroidokról kevés adat áll rendelkezésre, de azok azt mutatják, hogy a szerokonverzió ekkor is csökkent.²⁷ Elsősorban az anti-TNF, de általában az immunmoduláló kezelésen lévőkben felvetődik a további védőoltás vagy más séma szerinti vakcináció alkalmazása.

Az angol irányelv szerint a közepesen, illetve súlyosan immunkompromittált és az immunuszuppresszív kezelésen lévőknek harmadik (mRNS) SARS-CoV-2 elleni védőoltást kell adni.³³ Az első és a harmadik oltás közt eltelt időt illetően az ajánlások sokat változtak és országonként eltérőek. A második és a harmadik oltás közt legtöbbször azt javasolják, hogy teljen el legalább három hónap. Súlyos immunuszuppresszió esetén, illetve Ad26.CoV2.S vakcina után elegendő, ha csak két hónap telik el a két oltás között. Utóbbi ajánlás vonatkozik a 10–14 napnál hosszabban több mint napi 20 mg prednisonont szedőkre, az anti-TNF, az IL-12/23- és a Janus-kináz inhibitor kezelésen lévőkre. Az angol ajánlás ide sorolja az oltást megelőző három hónapban több mint heti 20 mg methotrexat, napi több mint 3 mg/kg azathioprin, több mint napi 1,5 mg/kg 6-mercaptopurin és napi több mint 1 gramm mycophenolatkezelésen lévőket. Ezek a betegek a harmadik oltást – ha csak lehet – két héttel azután kapják meg, hogy a fenti immunuszuppresszív kezelést leállították. Ezt javasolja az amerikai gyógyszerhatóság, az FDA is. A 2022. januári magyar ajánlás is ezt írja elő, kiegészítve azzal, hogy az alapimmunizálás három oltásból álljon a több mint 4 héten át tartó, napi több mint 10 mg prednisononak megfelelő kezelésen lévők esetében is, és ezt javasolja az elmúlt három hónapban autoimmun betegség miatt biológiai, vagy Janus-kináz inhibitor, vagy IL-12/23 inhibitor kezelésben részesülőknek is. A WHO minden Sinopharm és Sinovac védőoltásban részesült 60 év feletti számára is harmadik ol-

tást javasol. A hazai javaslat a kiegészítő alapimmunizációs, azaz harmadik dózisnak mRNS-vakcinát javasol.

Megbeszélés

Amint a COVID-19 fertőzés következményeiről gyarapodnak az ismereteink, változik a gyulladásszerű bélbetegségben szenvedőkre vonatkozó stratégiánk is. Mostanra rendelkezünk már annyi – vizsgálatokon alapuló – adattal, hogy a kérdésben megalapozott javaslatokat tudunk tenni. Az IBD önmaga, de az immunrendszer működését befolyásoló immomoduláns kezelések sem rizikófaktorai a súlyos lefolyású COVID-19-nek, de az időskor, a társbetegségek, a kortikoszteroidkezelés igen.^{34, 35}

A vakcina a modern medicina eredményeinek egyik kulcsa, a közegészségügy fontos reprezentánsa. A védőoltásokkal fertőző betegségek sora előzhető meg, köztük halálos kimenetelűek is. A COVID-19 elleni védőoltás csökkentette a SARS-CoV-2 transzmissziót, a kórházi kezelést igénylő súlyos és a halálos kimenetelű betegség gyakoriságát. A kezdeti kis esetszámú és a későbbi nagy esetszámú „valóvilág” adatok egybeesően igazolják, hogy védettség csak a teljes oltási sort követően, azaz a második vakcinát követően alakul ki. A második oltást követően védetté válnak az immunosuppresszív kezelésen lévő IBD betegek is.

Az oltást követő immunitásról azonban nagyon sok mindent még mindig nem tudunk. Nem tudjuk, hogy a vakcináció IBD-ben hosszú távon milyen védettséget nyújt a súlyos COVID-19 betegséggel szemben, hogy milyen lesz a tartós antitest és celluláris immunválasz, a B-sejt memória stb. Azt azonban tudjuk, hogy a betegek túlnyomó többségében kimutatható a humorális immunválasz. Igazolódott az is, hogy az oltás hatásossága IBD-ben alig tér el az átlagtól, és hogy az oltás biztonságos is, és nem vezet az IBD fellángolásához sem. Megbízható és viszonylag nagyszámú adattal azonban csak az mRNS vakcinákat illetően rendelkezünk.

A vakcinára adott válasz multifaktoriális, és azt az immunosuppresszív gyógyszerek hatásmechanizmusuktól függően eltérő mértékben befolyásolhatják. Az anti-TNF-kezelésen lévő IBD-betegek fokozott figyelmet igényelnek. Ők a védőoltás(ok)ra csökkent immunválaszt adnak, ezért védettségük rövidebb időre szól, és az újra fertőződésnek jobban kitéttek. A szignifikánsan alacsonyabb antitest és neutralizációs titer miatt indokolt, hogy ők időben megkapják a második, majd mielőbb a harmadik alapimmunizációs oltást is. Időskorban is szignifikánsan alacsonyabb az antitestszint, ezért a hatvan év feletti IBD-betegek kockázata kétszeresen is fokozott.

Bár az antitest titer mértékének a klinikai jelentősége nem ismert, a csökkenő tendencia mégis segíthet abban, hogy meghatározzuk azok körét, akiknek további védőoltás(oka)t kellene javasolni. Harmadik oltás javasolható a non-respondereknek, és talán azoknak is,

akik a két oltást ugyan megkapták, de a betegségen még nem estek át. A harmadik oltás esetükben sem emlékeztető oltás, hanem a megfelelő védettséget biztosító oltási sor része.

Az újabb és újabb mutánsok megjelenése miatt sok a nyitott kérdés a tartós védettséget illetően, és ezért folynak a vakcinafejlesztések is. Izrael 2022 januárjában negyedik oltást javasolt az újra fertőzésnek jobban kitétteknek: az immunkompromittáltaknak, az egészségügyi dolgozóknak és a 60 év felettieknek.

Nemcsak a gasztroenterológusnak, hanem minden orvosnak feladata, hogy megnyugtassa és tájékoztassa a betegeket az oltás biztonságosságáról és hatékonyságáról.

Irodalom

1. **Tinsley A, Navabi S, Williams ED és mtsai:** Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; **25**: 369-376.
2. **Baddley JW, Cantini F, Goletti D és mtsai:** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018; **24(Suppl 2)**: S10-S20.
3. **Winthrop KL, Mariette X, Silva JT és mtsai:** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018; **24 (Suppl 2)**: S21-S40.
4. **Redelman-Sidi G, Michilein O, Cervera C és mtsai:** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018; **24 (Suppl 2)**: S95-S107.
5. **Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR és mtsai:** ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 241-258.
6. **Rahier JF, Magro F, Abreu C és mtsai:** Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 443-68.
7. **García-Serrano C, Mirada G, Marsal JR és mtsai:** Compliance with the guidelines on recommended immunization schedule in patients with inflammatory bowel disease: implications on public health policies. *BMC Public Health* 2020; **20**: 713.
8. **Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA és mtsai:** Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 444-453.
9. **Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J és mtsai:** Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2013; **31**: 3065-3071.

10. **Dotan I, Werner L, Vigodman S és mtsai:** Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 261-268.
11. **van Aalst M, Garrido HMG, van der Leun J és mtsai:** Immunogenicity of the currently recommended Pneumococcal vaccination schedule in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Infect Dis* 2020; **70**: 595-604.
12. **Doornekamp L, Goetgebuuer RL, Schmitz KS és mtsai:** High immunogenicity to influenza vaccination in Crohn's disease patients treated with ustekinumab. *Vaccines (Basel)* 2020; **8**: 455.
13. **Kennedy NA, Simeng L, Goodhand JR és mtsai:** Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut* 2021; **70**: 1884-1893.
14. **Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C és mtsai:** Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut* 2021; **70**: 865-875.
15. **Kappelman MD, Weaver KN, Bocchieri M és mtsai:** Humoral immune response to messenger RNA COVID-19 vaccines among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021; **161**: 1340-1343.
16. **Wong SY, Dixon R, Pazos VM és mtsai:** Serologic response to messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccines in inflammatory bowel disease patients receiving biologic therapies. *Gastroenterology* 2021; **161**: 715-718.
17. **Dailey J, Kozhaya I, Dogan M és mtsai:** Antibody responses to SARS-CoV-2 after infection or vaccination in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28(7)**: 1019-1026.
18. **Kahn N, Mahmud N:** Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology* 2021; **161**: 827-836.
19. **Shebab M, Abu-Farha M, Alrashed F és mtsai:** Immunogenicity of BNT162b2 vaccine in patients with inflammatory bowel disease on infliximab combination therapy: a multicenter prospective study. *J Clin Med* 2021; **10**: 5362.
20. **Ben-Tov A, Banon T, Chodick G és mtsai:** BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine effectiveness in patients with inflammatory bowel disease: preliminary real-world data during mass vaccination campaign. *Gastroenterology* 2021; **161**: 1715-1717.e1.
21. **Kappelman MD, Weaver KN, Zhang X és mtsai:** Factors affecting initial humoral immune response to SARS-cov-2 vaccines among patients with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2022; **117**: 462-469.
22. **Vollenberg R, Tepasse PR, Kühn JE és mtsai:** Humoral immune response in IBD patients three and six months after vaccination with the SARS-CoV-2 mRNA vaccines mRNA-1273 and BNT162b2. *Biomedicines* 2022; **10**: 171.
23. **Alexander AL, Kennedy NA, Ibraheim H és mtsai:** COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; **7**: 342-352.
24. **Edelman-Klapper H, Zittan E, Shitrit AB és mtsai:** Lower serologic response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with inflammatory bowel diseases treated with anti-TNF α . *Gastroenterology* 2022; **162**: 454-467.
25. **Frey S, Chowdhury R, Conolly CM és mtsai:** Antibody response six months after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; S1542-3565(22)00003-9.
26. **Lin S, Kennedy NA, Saifuddin A és mtsai:** Antibody decay, T cell immunity and breakthrough infections following two SARS-CoV-2 vaccine doses in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab and vedolizumab. *Nat Commun* 2022; **13**: 1379.
27. **Jena A, Mishra S, Deepak P és mtsai:** Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022; **21**: 102927.
28. **Menni C, Klaser K, May A és mtsai:** Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID symptom study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**: 939-949.
29. **James D, Jena A, Bharath PN és mtsai:** Safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022; S1590-8658(22)00210-9.
30. **Botwin GJ, Li D, Figueiredo J és mtsai:** Adverse events following SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2021; **116**: 1746-1751.
31. **Weaver KN, Zhang X, Dai X és mtsai:** Impact of SARS-CoV-2 Vaccination on inflammatory bowel disease activity and development of vaccine-related adverse events: results from PREVENT-COVID. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28(10)**: 1497-1505.
32. **Li D, Debbas P, Cheng és mtsai:** Post-vaccination symptoms after a third dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *medRxiv* 2021 Dec 7; 2021.12.05.21266089. doi: 10.1101/2021.12.05.21266089. Preprint
33. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on third primary dose vaccination [Internet]. c2021 [cited 2021 Dec 18]. <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-third-primary-dosevaccination>
34. **Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP és mtsai:** SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; **70**: 635-640.
35. **Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB és mtsai:** Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology* 2020; **159**: 481-491.e3.

Levelezési cím: Dr. Taller András

Uzsoki Utcai Kórház a Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza, II. Belgyógyászati Osztály

1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41.

e-mail: taller@uzsoki.hu

A HUMÁN MIKROBIOM KÓROKI SZEREPE A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES ÉS ANNAK SZÖVŐDMÉNY- SPEKTRUMA KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Schwab Richárd^(1, 2), Bán Orsolya⁽¹⁾, Dr. Stella Péter⁽¹⁾, Dr. Jarecsny Tamás⁽¹⁾, Turóczy Fanny⁽¹⁾,
Dr. Peták István⁽²⁾, Dr. Kempler Péter⁽³⁾

(1) MiND Klinika Kft, Budapest

(2) Oncompass Medicine Zrt, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A humán mikrobiomra vonatkozó kutatás forradalmasítani látszik sok gyulladással és anyagcsere-betegséggel kapcsolatos ismereteinket. Ennek klinikai jelentősége, hogy oki megelőzést tehet lehetővé a 2-es típusú diabetes kialakulása szempontjából nagy kockázati csoportba tartozó betegek esetében. A kóroki szemlélet ugyanakkor a szövődmények szempontjából fontos társbetegségek azonosítása révén összeköti ezeknek a kezelését, és az életmódorvoslásnak minden eddigénél nagyobb teret biztosít. Ide tartozik az elhízás, a nem alkoholos zsírmáj, a hypertonia, az irritábilis bél szindróma egyes formái, illetve a perifériás neuropathiák. A közlemény célja a fenti kórállapotok kapcsolatának megvilágítása a humán mikrobiom kutatás legújabb eredményeinek fényében, a legfontosabb szakirodalmi referenciák felhasználásával. A személyre szabott prevenció, táplálásterápia, illetve kezeléstervezés vonatkozásában a patogenezis kulcsa a mikrobiom diverzitása (fajgazdagsága), illetve ennek sérülései, az ennek nyomán kialakult patogén dysbiosisok formái és ennek mértéke, illetve elsősorban az intestinalis és egyéb biológiai barrierék állapota, ezek sérülései. Ma úgy tűnik, hogy a környezeti tényezők kóroki hatásának első számú mediátora a humán mikrobiom, és a fent említett betegségek kialakulásában az örökletes tényezőknek kisebb (5% alatti) szerepe van. Nagy felelősséget ró ez a gyógyító-megelőző orvoslásra annak minden szintjén, a háziorvosoktól az üzemorvosokon át a szakorvosi ellátás legkülönbözőbb szintjéig. A sok esetben „örökletesnek” gondolt családi betegséghalmozódás gyakran valójában megelőzhető, vagy korrigálható életmódtényezőkön keresztül járul hozzá e nagy népegészségügyi jelentőségű kórképek létrejöttéhez.

Kulcsszavak: elhízás, diabetes, hypertonia, zsírmáj, neuropathia, mikrobiom

Schwab R, Stella P, Bán O, Peták I, Kempler P, Jarecsny T, Turóczy F: THE ROLE OF THE MICROBIOME IN DEVELOPING TYPE 2 DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

SUMMARY: Research on the human microbiome seems to revolutionize our knowledge of the development of several inflammatory and metabolic disorders. This is of great clinical importance, since it allows treatment of the cause for patients with high risk of developing type 2 diabetes and its complications. At the same time, the pathophysiologic approach to these conditions connects their treatment approach by identifying co-morbidities important in terms of complications and provides unprecedented room for lifestyle medicine. These pathologies include obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, some forms of irritable bowel syndrome, and peripheral neuropathies. The purpose of this summary is to shed light on the relationship between the above medical conditions in terms of the latest results of human microbiome research and using the most important literature references. Regarding personalized prevention, nutrition therapy, and treatment planning, the key of the pathogenesis is the diversity (species richness) of the microbiome, its injuries, the resulting types and extent of pathogenic dysbiosis, as well as the state of the intestinal and other biological barriers and their injuries. Based on our current knowledge, it seems that the human microbiome is the main mediator of the pathogenic effect of environmental factors, whereby hereditary factors play a smaller (less than 5%) role in the development of the above-mentioned diseases. This places a great responsibility on the curative-preventive medical practice at all levels, from general practitioners to occupational physicians to the different levels of specialists, since the accumulation of diseases in families previously considered to be hereditary, actually accumulate because of common lifestyle factors that could be prevented or corrected.

Keywords: obesity, diabetes, hypertension, non-alcoholic fatty liver, neuropathy, microbiome

Magy Belorv Arch 2022; 75: 210–217.

A humán mikrobiom

Az emberi test egy összetett ökoszisztéma, amelynek jelentősége az utolsó évtizedben vált általánosan ismertté. A Human Microbiome Project (HMP)-hez kapcsolódóan meghatározásra került az egészséges önkéntesek 7 testtáját kolonizáló baktériumflóra újgenerációs szekvenálás segítségével.¹ Mikrobiotának hívjuk az emberi szervezetet kolonizáló baktériumfajok összességét, a mikrobiom elnevezés pedig a minden emberre egyedileg meghatározható bakteriális génkészletet jelöli. Ez statisztikailag reprodukálható és egzakt módon összehasonlíthatóvá teszi az egyes betegcsoportok háttérében található eltéréseket az egészséges átlagtól, illetve a jövőben az egyén számára is diagnosztikus jelentősége lehet a betegségek kockázat, illetve patogenezis tekintetében, és a személyre szabott orvoslás új korszakát hozhatja el.²

A humán mikrobiomra vonatkozó kutatások legelején kiderült, hogy az emberi testet kolonizáló baktériumok nagy többsége (kb. 80%-a) a vastagbélben él, és tömegét tekintve is jelentős, mintegy 2 kg össztömegű egy 80 kg-os emberben, a teljes génállományát tekintve pedig kb. 150-szer haladja meg egy emberre vetítve a humán génkészletet.³

A humán mikrobiomot alkotó baktériumok jelentős hatással bírnak az emésztésre, anyagcseretermékeik felszívódnak, és a minden időben a vérben keringő zsírsavaknak kb. 40–60%-át adják.⁴ Szerepet játszanak vitaminok és nyomelemek, mikroelemek felszívódásában, és segítenek ezeket az emberi szervezet számára előállítani, illetve hasznosíthatóvá tenni.⁵ Az emésztés-felszívódás-tápanyagellátás tekintetében szerepük nagyon hasonló a növények hajszálgököreire ültetett baktériumokhoz, amelyekhez hasonló szoros szimbiózisban, illetve kommenzalizmusban élnek a gazdaszervezettel.⁶ Biodiverzitásuk és megoszlásuk, egyensúlyi helyzete jól jellemzi a környezeti ártalmakat, amiknek a gazdaszervezet ki van/volt téve, és ennek kumulatív hatása a mindenkor mért génállományukban nyomon követhető.⁷

A nyugati típusú életmód, táplálkozási szokások, illetve a nagyüzemi mezőgazdaság egyaránt kritikusan befolyásolta a humán mikrobiom összetételét és a HMP első jelentős eredménye épp az obesitas és a T2DM mikrobiom-összetétellel talált összefüggése volt.⁸ Azóta ennek patomechanizmusa és az inzulinrezisztenciával való kapcsolata feltérképezésre került. Kiderült, hogy az ún. propionát sensing jelenség nyomán bizonyos bakteriális rövid szénláncú zsírsavak túltermelődése a vázizomzatban egy intracelluláris jelátviteli út aktiválásán keresztül az mTORC1 aktiválásához vezet, ami gátolja az inzulinreceptor szubsztrát foszforilációt. Az inzulin-szignál így kialakított gátlása fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában, illetve a hyperinsulinaemia egyidejűleg a zsírszövetekben fokozott glükózfelvételt és ketontest-felhalmozódást okoz.¹⁰ A hyperinsulinaemia miatt „lecsapó” vércukorgörbe ugyanakkor a XXI. század emberének intenzív agyműködése miatt

excesszív állandó glükózfelhasználása mellett ez lassult gondolkodáshoz, feszültséghez vezet és fokozott cukorbevitelre sarkall. Miután tudjuk, hogy az egysejtű (baktérium) és soksejtű élőlények együttműködése évmilliókból mérhető, nincs min csodálkozni, hogy kialakultak azok a biokémiai mechanizmusok, amelyeket „felhasználva” a baktériumok „képesek lettek tudatni” a gazdaszervezettel, hogy az életfeltételeik szempontjából mik az optimális táplálékok.¹¹ Egészséges esetben ez rendszerben is van, hiszen hosszú adaptációra van lehetőség a fellelhető táplálékok és a humán baktérium ökoszisztémában kialakult egyensúly vonatkozásában. A modern táplálkozás, mindenekelőtt a magas energiatartalmú feldolgozott ételek fogyasztása ugyanakkor egyszerre tette időben és energiabevitel vonatkozásában egyre hatékonyabbá a tápanyagbevitelt, ugyanakkor a baktériumok összessége szempontjából erős evolúciós nyomást hozott létre, amely egy emberöltő alatt jelentősen csökkenteni tudja a bélflóra diverzitását, kialakítja és utána fenntartja az elhízásra és T2DM kialakulására jellemző mikrobiom mintázatot.¹²

Az inzulinrezisztenciától a diabetesig

A medicinában jól ismert jelenség, hogy számtalan ok egy végső közös mechanizmuson keresztül vezérel egy kóroktani jelenséget. Tipikus példa erre a hasmenés, aminek végső közös útja a patogenezisben a vastagbélben felhalmozódó ozmotikusan aktív beltartalom, ami megakadályozza a víz visszaszívódását.¹³ Ennek számtalan oka lehet, hogy miért jut ozmotikusan aktív beltartalom a vastagbélbe: pl. egy bakteriális toxin által termelt Na/K ATP-áz bénítása, amely ionokban dúsuló chymust hoz létre,¹⁴ a táplálékkal bejutó emésztetetlen cukrok (pl. laktózezékenyek esetében a tejcukor¹⁵) fogyasztása, vagy a gyorsult motilitás vagy emésztési deficit miatt a vékonybélből inkomplett felszívódás után a vastagbélbe jutó tápanyagok.¹⁶

Mai tudásunk szerint az inzulinrezisztencia egyik fontos oka a bélflóra bizonyos tagjai által termelt rövid szénláncú zsírsavak (SCFC), ezen belül is elsősorban a propionát túltermelődése, illetve csökkent felhasználása. Ennek háttérében jellegzetesen egy dysbiotikus bélflóra-eltérés áll, amelyet a túltermelődésért felelős baktériumcsaládok arányának eltolódása áll. Ennek nyomán jellemzően a bevitt táplálék bakteriális metabolizmusa révén propionáttúltermelődés alakul ki, amely a korábban említett, 2018-ban leírt propionát sensing mechanizmus révén okoz mTORC1 aktivációt, illetve ezen keresztül gátlást az inzulinreceptortól induló intracelluláris jelátviteli útvonalon.¹⁷

A T2DM kialakulásában ennek a megértése rendkívüli jelentőséggel bír a kezeléstervezés, illetve az életmódváltás: elsősorban az étrend, a mozgás és az alvás-cirkadián ritmus beállításának vonatkozásában.¹⁸

Az első és legfontosabb, hogy a diabetes-trait kialakulása megelőzi az elhízást is. Első lépése a propionát túltermelődése a bélben. Ennek legfontosabb szűrési le-

hetőségét a metabolitok mérése adhatja a székletben, hiszen a bélflóra egyedisége miatt nehezen jósolható, hogy a 70%-ban individuális mintázat¹⁹ „summa” propionát termelő képessége milyen.²⁰ Ennek a megértése nagy jelentőséggel bír, hiszen az inzulinrezisztens fenotípus kialakulása a nagy energiafelhasználás mellett és klinikai inzulinrezisztencia nélkül is megvalósul. Ennek típuspéldái a versenysportolók.²¹ Esetükben sem túlsúly, sem klinikai inzulinrezisztencia nem kell, hogy együtt járjon a megváltozott mikrobiom mintázattal, és amíg a fokozott propionáttermelés mellett állandó, nagy intenzitású izommunka társul az eltolódott bélflóra mintázathoz, klinikai tünetek nem fognak megjelenni. Amint a propionát sensing mechanizmus ugyanakkor „bekapcsol”, az első tünet a vázizom-teljesítmény romlása, az IR nyomán emelkedő inzulinszintek, és a vázizmok szénhidrát-anyagcseréjének zavara. Amint ugyanakkor a fokozott terhelés elmarad, a magas inzulinszintek mellett a hízási hajlam megjelenik.²²

Fontos látni, hogy az eltolódott flóra propionáttermelésben domináns tagjai mindaddig létrehozzák a propionát-túlsúlyt, amíg a túlnövekedés fennáll. Tehát a diéta intervenciónak tudatosnak és konzekvensnek kell lennie, hogy 3–6 hónapig klinikai tünetek, változás nélkül is fenntartsuk a bélflórát módosítani képes étrendet és „high-energy-harvest” állapotot. Utóbbira a zsírszövetek hőtermelésének indukciója, illetve az intermittáló vázizomterhelés a legfontosabb. A zsírszövetek anyagcseréjének aktivizálására téves nézet volt a „cardio” mozgás fizikai terheléssel együtt járó ketogén-eltolása és alacsonyabb intenzitású, hosszú időtávú fenntartása. Ennek a hátterében az a gondolat állt, hogy a többlet testsúly leadását a vázizom munka ketogén irányú eltolása adja, ami egy idő után „bekapcsol” és így mobilizálni képes a raktározott zsírt. A valóság ezzel szemben az, hogy az inzulinrezisztens fenotípus mellett a magas inzulinszintek a mindenkor, akár fehérjedomináns diétából fenntartott vércukrot a zsírsavraktározás irányába tolja, és a mindennapi ülő jellegű szellemi munka mellett a táplálkozást követő inzulincsúcsok nyomán reaktív hypoglikémiához, koncentrációs nehézségekhez vezet, ami fokozott kávé és snack fogyasztás révén egyrészt fenntartja a vércukorszintet és a mindenkori zsírsavtárolást, másrészt a napközben fogyasztott koffein mennyiség az éjszakai alvásmélységet és minőséget rontva az idegsejtekben tárolt tápanyagok mennyiségét csökkenti. Utóbbi méginkább kitétté teszi a páciens szellemi aktivitását a prompt étkezésnek, folyamatos nassolást idézve elő.

A vázizmok és a zsírszövetek aktiválásában tehát adaptációs szempontból sokkal hatékonyabb az intermittáló terhelés, ami a szervezet alkalmazkodóképességét sokkal jobban lehetővé teszi, és a mindenkori csúcsterhelés mellett lehetőséget teremt a vázizom-energia-tartalékok mobilizálására. Ilyen max. terhelés/pihenés ciklusoknak igazolt hatékonysága van az izomtömeg növelésére és a hatékonyabb propionát „égetésre” időegység alatt. A zsírszövet tekintetében ugyanakkor evo-

lúciós szempontból kiemelendő a hőháztartásban betöltött szerepe. A napi mozgásra fordítható idő korlátozott-sága miatt nagy jelentőséggel bír a hőtolerancia helyreállítása. Egy elhízott egyén degenerálódott zsírszövetében alig vannak mitokondriumok.²³ Korábban téves elképzelés volt, hogy az újszülöttek barna zsírszövege, amely zsúfolásig telt mitokondriumokkal, a normál fejlődése révén válik meg ezektől és alakul fehér zsírszövevé, amely a felnőttekre jellemző. A valóság ezzel szemben az, hogy ez egy visszafordítható, degeneratív jelenség. Ennek indukciójára az úszás kézenfekvő módszer, miután a lassabb izommunka mellett a vázizmok kisebb hőtermelése következtében intenzívebb a zsírszövet hőtermelés igénye és a nagy felületen megvalósuló, a víz vezetőképessége általi nagy hővesztés miatt a zsírszövet szigetelő hatása sem igazán mérsékli ezt. A fokozatosság elvének figyelembevételével, ízületi terhelés nélkül lehet jelentős metabolikus aktivitást, intermittáló terhelés és folyamatos hőleadást indukálni egyszerre a vázizmok és zsírszövet metabolikus aktiválásával.²⁴

A fentieket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy gyakorlati szempontból a vérben keringő és a szövetekhez jutó propionátszint jelentős befolyással bír az IR kialakulása szempontjából. A propionátszint mérése drága és nehezen megoldható a napi klinikai gyakorlatban, de az indukált inzulinszint emelkedése jó közelítő mérőszámot ad.²⁵ Az elsődleges terápiás cél a propionátszint csökkentése, ami mind a fokozott felhasználás, mind a csökkent termelés útján lehetséges, de hosszú távon a propionáttermelő flóra arányának csökkentése a mérsékelt fizikai aktivitás mellett elkerülhetetlen. Az mTORC1 gátló szerek, pl. metformin alkalmazása ezeket kiegészítő tényező, amely átmenetileg a magasabb propionátszintek mellett is képes revertálni az IRS gátlást, de a mikrobiom-egyensúly felbomlásával kapcsolatos egyéb szövödmények tekintetében a protektív hatása korlátozott.²⁶

A gyulladás és a barrier

A bélflóra anyagcserehatásain túlmenően a diabetes betegség spektrum másik fontos eleme a gyulladás és a célszerv-szövödmények.²⁷ Ezek szoros összefüggésben vannak a betegség progressziójával, de mai tudásunk szerint nincsenek ok-okozati összefüggésben a vércukorszint változásával. Ennek döntő jelentősége van a diabetes szövödményeinek a megelőzésében, ugyanis azok elkerülésének fontos, de nem elégséges feltétele a gyógyszeres, illetve inzulinkezelés mellett megvalósuló anyagcsere-egyensúly.²⁸

Ha „nagyon távolról” tekintünk a klinikai tünetegyüttesre (on skyscraper view), ez magyarázza, hogy ezek az elváltozások nem specifikusak a diabetesre: a micro- és macroangiopathiás, vagy neuropathia klinikailag nem csak diabetesben fordulnak elő, ezek változatos spektruma idiopathiás jelleggel is kialakulhat, illetve individuálisan változhat mikor, melyik milyen súlyossággal jelentkezik.^{29, 30}

A szövődmények mikrobiomteóriájára a legtöbb bizonyíték a nem alkoholos zsírmáj, illetve steatohepatitis kialakulásában van. Ma a transzplantációra szoruló májelégtelenségek kb. 30%-a ebből a csoportból kerül ki az USA-ban, népegészségügyi jelentősége tehát a diabetes spektrum incidenciájának ugrásszerű növekedése mellett egyre növekszik az egész világon.³¹

Mai tudásunk szerint ennek középpontjában a progresszió szempontjából nem a zsíros degenerációnak, hanem a gyulladásnak van.³² A máj sinusoid keringése biztosítja, hogy a bélből a portális vénás vérbe kerülő metabolitok, toxinok, gyulladással anyagcseretermékek nem kerülnek közvetlenül a szisztémás keringésbe.³³

A bakteriális sejtfalkomponensek gyulladáskeltő hatása régóta ismert volt. Az infúziók terápiai bevezetése óta ismert lázkeltő jelenség volt, a régi kórházi infúziós üzemekben a töltősor bakteriális fertőződése nyomán, hogy a pasztörizálás ellenére, hiába volt kizárható, hogy élő organizmus maradjon az infúziós oldatban, a biokémiailag lipopoliszacharid jellegű prokarióta sejtfalkomponensek lázkeltő hatásuk voltak.³⁴ Ez még jóval a veleszületett immunitás felfedezése, mechanizmusainak ismerete előtt ismert jelenség volt, és ezeket a lázkeltő bakteriális partikulumokat bakteriális „endotoxin”-nak nevezték el.³⁵ Ennek a jelenségnek jellegzetes klinikai megjelenése a heveny pancreatitis patogenezise, ahol a betegség súlyossága szoros összefüggést mutat a bélből származó bakteriális endotoxin transzlokációval.³⁶ A patogenezis ismeretében nem meglepő, hogy a preventív antibiotikus kezelés nem javít a prognózison, ugyanakkor a bél barrier integritásának helyreállítása, a korai enterális táplálás a legkeményebb betegség prognosztikai végpontok tekintetében is drámai fordulatot hozott.³⁷

A veleszületett immunitás evolúciósan rendkívül konzervált biokémiai jelátviteli mechanizmusait azóta leírták.³⁸ Világossá vált, hogy az aktivációban a prokarióta/eukarióta sejtalkotók biokémiai különbözősége a kulcstényező, és szerkezetileg rendkívül heterogén molekulák is képesek aktiválni a védelmi mechanizmust. Ennek megfelelően ma ezeket már nem endotoxinként, vagy LPS-ként írjuk le, hanem egy betűszóval a „pathogen-associated-molecular-pattern” (PAMP) kifejezéssel utalunk rá.³⁹

A NASH patogenezisének középpontjában a bélből a portális keringésbe jutó PAMP struktúrák állnak, amelyek a sinusoid keringésben aktiválni képesek a veleszületett immunitást (az itt keringő szöveti histiocyta – antigénprezentáló Kupffer-sejteken keresztül) és lokális gyulladással reakciót indukálnak.⁴⁰ Klinikailag ennek a gyulladással a tünete a transzaminázemelkedés, melynek mértéke jó korrelációt mutat a gyulladás súlyosságával.⁴¹ A sinusoid keringés tehát egy „filterrendszernek” felel meg, amely a portális vénás rendszeren keresztül a bél eredetű bakteriális fertőzések elleni védekezést szolgálja. Ez a védelmi rendszer azonban érzékenyen reagál azokra a PAMP jellegű bakteriális antigénekre, amelyek a sérült barrieren keresztül jutnak a portális, majd sinusoid keringésbe. A PAMP-koncentráció

mértéke, illetve a gyulladás fennállásának ideje együtt határozza meg, hogy milyen lokális destrukció lesz a jelenség következménye. Összességében a prognózis nem különbözik a máj egyéb krónikus gyulladással szerkezeti változásaitól, ami a krónikus vírushepatitiseket is jellemzi: fibrózis, majd daganatképződés jön létre.⁴²

Az alkohol okozta májkárosodást is új megvilágításba hozta ez az új patogenetikai elmélet. Az alkohol ugyanis dózishatásként tudja növelni a bél barrier áteresztőképességét. Ennek a biokémiai részletei nem pontosan ismertek, de valószínűleg a barrierképzésben kulcsszerepet játszó intestinalis (részben bakteriális eredetű) nyák oldásával, ennek hidrofób tulajdonsága miatt jön létre. Vannak arra vonatkozó adatok, hogy 1 dl bor fogyasztása is kb. 30%-kal növeli a portális keringésbe jutó PAMP mennyiséget. Ennek egyéni változékonysága ismert, amely összefügg a barrieret alkotó (pl. tight junction) struktúrák genetikai változékonyságával.⁴³ Ennek a spektrumnak a szélső végén vannak a colitis ulcerosa bizonyos családi halmozódást mutató formái, amelyeket a vastagbélben így kialakított súlyos leaky gut jelenség mellett a bakteriális PAMP-okra adott gyulladással válasz jellemez.⁴⁴ Ennek fényében nem meglepő, hogy az intestinalis mikrobiom szempontjából elkülönülő csoportot alkotott az UC-s betegekben belül a progresszív autoimmun májbetegséget mutató primer sclerotizáló cholangitis⁴⁵, illetve az ezzel együttjáró sinusoid gyulladással jelenség, a vanishing bile duct syndrome.⁴⁶ Az is új megvilágításba helyezi a patogenezist, hogy ezekben a családokban 40% konkordanciát mutat a gluténszenzitív enteropathia, amely a genetikai barrier defektus vékonybelet érintő klinikai tünetegyüttesének felel meg.⁴⁷ Az egyes betegségek kialakulását azonos családon belül tehát a genetikai predispozíció és a környezeti hatások együtt alakítják ki. A bélflórát alkotó fajok gyulladáskeltő, illetve barrieret károsító irányú eltolódása a vastagbélben vezet UC szindrómához⁴⁸, míg a vékonybelet érintő eltérések fokozott gluténterhelés^{49,50}, illetve egyéb tényezők a coeliakia irányába tolhatják el a klinikai megjelenést. Ennek a multifaktoriális patogenezise még nem ismert, de intenzíven kutatott területe a gasztroenterológiának.⁵¹

A bél eredetű keringő PAMP-struktúrák tehát központi szerepet visznek a szisztémás gyulladás kialakításában, és itt kiemelt jelentősége van a klinikai megjelenési formában a PAMP antigének jellegének (a bélflórát alkotó baktériumok megoszlása, aránya), illetve mennyiségének.⁵² Utóbbi elsősorban a bél barrier állapotával függ össze.⁵³ A gyulladással „gócként” szereplő PAMP-ok természetesen nemcsak bél eredetűek lehetnek, de a humán mikrobiom ma már ismert megoszlása és ebben a vastagbél kitüntetett szerepe miatt kb. 80%-ban innen származnak. Ezen felül a bármely fertőzőes góc, sepsis kialakíthatja ezt, és a szervezet a góctól függően bármely „filter” rendszere reagálhat lokális gyulladással és arra jellegzetes klinikai tünetekkel. Kiemelt filterrendszerünk, ahol ez a patogenezis szerepet játszhat a vese,⁵⁴ a vér-agy gát,⁵⁵ a szemben a corpus cilare és a Bruch-

féle membrán. Utóbbiak gyulladásoz filterdefektusa a glaucoma, illetve az időskori macula degeneratio patogenezisének a középpontja.⁵⁶

A patológiában, ezért a klinikai megjelenésében is különbözik ez a klasszikus immunkomplex depozitumok és az ezekből kiinduló másodlagos gyulladásoz jelenségektől, illetve az antigén mimikri mechanizmustól is, amelyre a bélmikrobiom tekintetében is megvan az analógia a klasszikus gócos szekunder gyulladásoz kórképekhez (úm. reumás láz vagy reaktív arthritis).⁵⁷ Az első ilyen feltételesen patogén baktériumról, a *Prevotella copri*ról derült ki, hogy a frissen felfedezett klasszikus rheumatoid arthritises betegek akár 40%-áért is felelős lehet.⁵⁸ Itt is nagy szerepe van a barrier épségének, ugyanis a normál humán mikrobiom egyik alkotójáról is van szó, amely csak akkor tud autoimmun folyamatot indítani, amennyiben a sérült bélbarrier révén a szisztémás keringésbe jut.⁵⁹ A betegség itt is multifaktoriális, amelyben a *Prevotella dysbiosis* a patogenezisnek egyik, de nem elégséges feltétele a kórkép kialakítása szempontjából.⁶⁰

A neuropathia és a gyulladás

Neuropathiának nevezzük a központi vagy peripheriás idegrendszer olyan, jellemzően gyulladással összefüggő sérüléseit, ami az ingerületvezetés zavarain keresztül a beidegzezést érintő célszervi funkciózavarokhoz vezet. A sérült idegrostok fajtája, a sérülés lokalizációja és időbeni lefolyása alapján nagyon változatos klinikai képet adhat. Miután a neuropathiák patomechanizmusa a klinikailag leginkább jelentős betegségcsoportokban nem pontosan ismert, ezért klasszifikációjuk is felemás. Az epidemiológiai szempontból leginkább jelentős formák, mint a diabetes,⁶¹ az időskor,⁶² az alkohol,⁶³ illetve a gyógyszerek okozta (iatrogén) neuropathiák⁶⁴ oki kezelése nem megoldott, ezért klinikailag általában deskriptív beosztások születnek, pl. szenzoros, motoros, autonóm,⁶⁵ kevert, illetve mono-⁶⁶ és polyneuropathiák⁶⁷ stb. konnotációval, szerény prognosztikai kilátásokkal.

A mikrobiomkutatás itt is nagy áttörést hozhat. Ennek a szemléletnek a megértése véleményünk szerint még akkor is fontos és hasznos – különös tekintettel az alkohol és a diabetes patogenezisének nemrégiben feltárt, mikrobiommal összefüggő újdonságaira –, miután a progresszió megállítása, illetve a lassú regeneráció optimális feltételeinek biztosítása mellett ez módot ad közvetlen beavatkozásra, és esetleg javíthatja a betegek életminőségét addig is, amíg a következő években a megfelelő kontrollált randomizált klinikai vizsgálatok lezárulnak és a célzott terápiás beavatkozásokra mód lesz.^{68, 69}

Didaktikailag fontos tehát azokból a ritka, de feltárt patomechanizmussal rendelkező neuropathiákból kiindulni, amelyek betekintést nyújthatnak a potenciális károsító tényezőkre, illetve ezek klinikai kórlefolására. Ez modellként szolgálhat a nagy népegészségügyi jelentőségű okok vizsgálata és kezelése során.

Először is a Guillain–Barré-szindróma igényel emlí-

tést: olyan autoimmun gyulladás okozza, amely változatos, de sok esetben a bélből kiinduló fertőzéseket követően indukált immunválasz során a PAMP-struktúrák ellen képződött – a gangliozidokkal keresztreaktív – antitestek okozzák antigén-mimikri mechanizmus révén. A klinikai megjelenés jellege (a GBS altípusa) és súlyossága a kiváltó fertőzéstől, illetve a keletkezett antitestek specificitásától függ. Időbeni lefutását tekintve heveny, pár nap alatt bekövetkező gyors progressziójú betegség, amely jellemzően az alsó végtag motoros beidegzését érinti elsőként, de progressziója során proximálisan terjed, illetve az autonóm idegrendszert is érinti. Kiterjedt megjelenése miatt a polyneuropathiák csoportjába soroljuk. A leggyakoribb ok a *Campylobacter jejuni* fertőzés, ami kb. az összes eset 30%-áért felel. További kb. 10%-ot fed le a cytomegalovirus egy fajtája, a HCMV-HHV-5.⁷⁰ Több egyéb vírusos és bakteriális fertőzésnél is leírtak asszociációt GBS-el, de ennél fontosabbak a vakcinák. Itt elsősorban az influenzavakcinát kell kiemelni, ahol kb. 5-6 eset/100 ezer lakos incidenciát írtak le. Kiderült ugyanakkor, hogy ez nemcsak a vakcina, de maga a vírusfertőzés mellett is kialakulhat (tehát a vakcináció előnye nem kétséges).⁷¹

A glikolipidek részt vesznek a veleszületett immunitás kialakításában mint fontos antigén epitópok, és aktíválni képesek a TLR rendszert, így részt vesznek a gyulladásoz sejtek adhéziójában, migrációjának iniciálásában, aktiválásában.

A neuropathiák klinikai megjelenése nem mutatott korrelációt a TLR polimorfizmussal, a GBS ismert kórlefolás és a megismert kóroktani tényezők és antigén mimikri mechanizmusok nyomán a legvalószínűbbnek az tűnik, hogy ezek többsége az antigén mimikri mechanizmus révén iniciálja az idegsejt-károsodást (és az epitóp jellege alapján alakul ki annak demyelinizációhoz vezető, illetve axonális formája, lokalizációja, specificitása: szenzoros, motoros stb.).⁷²

Ezeknek a kórlefolamatoknak a klasszikus, heveny lefolású formái invazív intestinalis fertőzésekhez kötődnek, amikor a bakteriális sejtfal epitópok ellen induló humorális immunválasz az adekvát IgA típusú, lokálisan effektív immunglobulin osztály helyett IgG antitesteket is produkál. Ennek szabályozása, illetve a szabályozás defektusa az antigén mimikri kialakulásának egyik sarkalatos pontja.

Az autoimmunitás akkor alakul ki, ha a bakteriális glikolipid sejtfalepitópok ellen termelődő IgG antitestek keresztreakciót mutatnak az idegsejt membrán glikolipid csoportjaival, elsősorban a gangliozid molekulákkal: gangliozid GM1, GD1a, GT1a és GQ1b csoportokkal.⁷³ GQ1b molekulához kapcsolódó antitest így például összefüggésbe hozható a GBS Miller–Fisher-féle szub-típusával és kapcsolódó formáival, beleértve a Bickerstaff-féle agyvelőgyulladást (BBE).⁷⁴

Az IgA/IgG „switch”, ami a patomechanizmus egyik kulcsa, sok fejtörést okozott a kutatóknak évtizedekig. Keresték ennek genetikai és HLA-függő mechanizmusát, de ennek megértéséhez meg kellett várni a micro-

fold sejtek antigén prezentáló szerepével kapcsolatos felfedezést. Normális esetben ugyanis ép intestinalis barrier funkció mellett a bakteriális antigének prezentációja jellemzően a microfold sejteken keresztül történik, ami IgA szekretoros immunválaszt eredményez.⁷⁵ Ennek a jelentősége épp az, hogy a lokális hatásán keresztül nincs autoimmun potenciálja.

Mai tudásunk alapján ugyanakkor nem genetikai predispozíció kell az IgM/G irányú antitest switch kialakulásához, hanem alternatív antigénprezentáció: sérült barrierfunkció mellett ugyanis az interstitialis térbe vagy – intestinalis antigének esetében jellemzően a portális keringésbe – jutó bakteriális antigén epitópok már képesek szisztémás (humorális) immunválaszt indukálni, amelynek autoimmun potenciálja nagyon széles spektrumban ismert. Az ízületi tok elleni immunválasz első jelentős, nem invazív bélbaktériumok csoportján belül a mikrobiomhoz kötődő aktora a *Prevotella copri* volt. Ebben az esetben is egy nem invazív PAMP a barrieren átjutva súlyos autoimmun ízületi gyulladást provokálhat. Ugyanakkor ép barrierfunkció mellett a humán bélflóra rostbontásban aktív tagja, amely a nyers végén táplálkozással összefüggésben jellegzetesen dúsulni képes a bélflórában, minden kóros kísérő tényező nélkül.

Mai tudásunk szerint mindkét esetben multifaktoriális patogenezissel állunk szemben, amelynek középpontjában egy, az intestinalis (vagy egyéb) barrieren átjutó glikolipid bakteriális sejtfaepitóp (vagy egyéb PAMP struktúra) áll. Az antigén mimikri és autoimmunitás kialakulása – szemben a GBS hátterében álló invazív tulajdonságú baktériumokkal – analóg módon a reaktív ízületi gyulladásokban 100 éve ismert invazív légúti vagy urogenitális patogénekkal, nem invazív tulajdonságú baktériumok antigén epitópjai szerepelnek. Ennek megfelelően a kórlefolyás nem „nulla-egy” digitális jellegű lesz, hanem az autoimmunitás hullámzó, és gradiális, a mindenkor a barriert penetráló antigén epitópok mennyiségével lesz arányos, amelyet ezeknek a struktúráknak a lassú illetve limitált regenerációs potenciálja is befolyásol. A klinikai kép tehát sokkal színesebb, kevésbé homogén és időben elhúzódó lefolyású.

Ma már több mint 20 különböző glikolipid epitóp szerepe bizonyított akut és krónikus neuropathiás szindrómákban. Különösen sok adat áll rendelkezésre az akut axonális neuropathiák és a GM1, GD1a, GM1b, illetve a GalNAc-GD1a gangliozidok ellen termelődő antitestekre, valamint a GBS cranialis, bulbaris és szenzoros formái, illetve a GQ1b, GT1a, GD1b, illetve GD3 gangliozidok elleni antitestek vonatkozásában. Ezeknek a struktúrája, illetve a vonatkozó bakteriális PAMP-struktúrák vonatkozásában, különös tekintettel a *Campylobacter jejuni*ra jól dokumentált, és a korrelációt az idegsejt támadáspontokkal, illetve ezek klinikai manifestációit is leírták. Ezzel párhuzamosan a patomechanizmust kísérleti körülmények között modelleken is igazolták *in vitro* és *in vivo* körülmények között is.⁷⁶

A PAMP transzlokáció által indukált veleszületett immunitás szerepe is valószínűsíthető, ennek a pontos

mechanizmusa kevésbé feltárt, de a jelentősége a neuropathiát kísérő tünetegyüttes kialakításában jól dokumentált, így pl. a neuropathiás fájdalomban is. A pattern recognition receptorok itt úgy tűnik, hogy a periferiás idegkárosodást követő fájdalom és neurogén gyulladás kialakításában kiemelt szerepet játszanak. Ezen belül a TLR családdal kapcsolatban áll rendelkezésre a legtöbb adat, míg a többi PRR szerepe nagyrészt ismeretlen.⁷⁷

Összefoglalás

A klinikum szempontjából a fentiekből szerény, mégis nagy jelentőségű következtetések vonhatók le: a GBS-hez hasonlóan a peripheriás, lassú lefutású és eddig progresszívnek ismert neuropathiák esetében is van remény oki kezelésre és a progresszió megfékezésére. Ennek első lépése a kóros bakteriális PAMP transzlokáció megfékezése. Különösen fontos ez annak fényében, hogy a tüneti kezelésben használt fájdalomcsillapítók egy része, a nem szteroid gyulladáscsökkentők, illetve pl. a szociálisan elfogadott mértékű alkoholfogyasztás is nagyon jelentősen növelik az intestinalis barrier átjárhatóságát, ezen felül bizonyos ételek, fűszerek szintén fokozzák a portális keringésben mérhető PAMP koncentrációt. Adig is, amíg a potenciális bakteriális antigén epitópok felterképezése megtörténik, és ezekre vagy specifikus anti-idiotípus antitestek révén vakcina, vagy magának az antigénforrásnak a specifikus eliminációja nem történik meg (pl. széklettranszplantáció segítségével)⁷⁸ – egyszerű és olcsó, a mindennapokban is hasznos életmódtanácsokkal tudjuk ellátni a betegeket, illetve ebben specifikus prebiotikus⁷⁹ és probiotikus⁸⁰ stratégiák segíthetnek a barrierfunkció helyreállításának támogatása révén.

Irodalom

1. **Human Microbiome Project Consortium:** Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; **486:** 207–14.
2. **Yohe S, Thyagarajan B:** Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; **141:** 1544-1557.
3. **Bermon S, Petriz B, Kajšenien A és mtsai:** The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc Immunol Rev.* 2015; **21:** 70-79.
4. **Cummings, J H és mtsai:** “Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood.” *Gut* 281221-7. doi:10.1136/gut.28.10.1221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433442/>
5. **Hill MJ:** Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev.* 1997; **Suppl 1:** S43-5.
6. **van der Heijden MG, Bardgett RD, van Straalen NM:** The unseen majority: soil microbes as drivers of plant diversity and productivity in terrestrial ecosystems. *Ecol Lett.* 2008; **11:** 296-310.
7. **Wu, Z, Liu, Q, Li, Z és mtsai:** Environmental factors shaping the diversity of bacterial communities that promote rice production. *BMC Microbiology.* 2018; **18,** 1 51.
8. **Canli PD:** Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; **10:** 74-76.

9. **Koh A, Molinaro A, Ståhlman M és mtsai:** Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell*. 2018; **175**(4): 947-961.e17.
10. **Smith U:** Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance--is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; **26**: 897-904.
11. **Leitão-Gonçalves R, Carvalho-Santos Z, Francisco AP és mtsai:** Commensal bacteria and essential amino acids control food choice behavior and reproduction. *PLoS Biol*. 2017; **15**(4): e2000862.
12. **Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V és mtsai:** The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; **20**: 4742-4749.
13. **Field M:** „Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea.” *The Journal of clinical investigation* 2003; **111**: 931-43.
14. **Marchelletta RR, Gareau MG, McCole DF és mtsai:** “Altered expression and localization of ion transporters contribute to diarrhea in mice with Salmonella-induced enteritis.” *Gastroenterology* 2013; **145**: 1358-1368.e1-4.
15. **Misselwitz B, Butter M, Verbeke K és mtsai:** Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019; **68**: 2080-2091.
16. **Murray JA, Rubio-Tapia A:** Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; **26**: 581-600.
17. **Molinaro A, Lassen BP, Henricsson M és mtsai:** Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology. *Nature Communications* 2020; **11**: 5881-5891.
18. **Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI és mtsai:** The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *J Diabetes Res* 2017; 8493145.
19. **Qin, J., Li, R., Raes, J és mtsai:** “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 2010; **464**: 59-65.
20. **Zhang S, Wang H, Zhu MJ:** A sensitive GC/MS detection method for analyzing microbial metabolites short chain fatty acids in fecal and serum samples. *Talanta*. 2019; **196**: 249-254.
21. **Emami M, Behforouz A, Jarahi L és mtsai:** The Risk of Developing Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in Former Power-sports Athletes – Does Sports Career Termination Increase the Risk.” *Indian J Endocrinol Metab* 2018; **22**: 515-519.
22. **Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW és mtsai:** Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; **5**: e9085.
23. **Lee JH, Park A, Jin-Oh K és mtsai:** The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; **20**: 4924.
24. **Barbosa MA, Guerra-Sá R, De Castro UG és mtsai:** Physical training improves thermogenesis and insulin pathway, and induces remodeling in white and brown adipose tissues. *J Physiol Biochem*. 2018; **74**: 441-454.
25. **Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A és mtsai:** Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019; **51**: 600-605.
26. **Koh A, Manneras Holm L, Yun N-O és mtsai:** Microbial Imidazole Propionate Affects Responses to Metformin through p38γ-Dependent Inhibitory AMPK Phosphorylation. *Cell Metabol* 2020; **32**: 643-653.
27. **Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE és mtsai:** Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013; **13**: 435-44.
28. **Chaturvedi N:** The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **76 Suppl 1**: S3-12.
29. **Huysman E, Mathieu C:** Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg* 2009; **109**: 587-594.
30. **Zakin E, Abrams R, Simpson DM:** Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019; **39**: 560-569.
31. **Wong RJ, Aguilar M, Cheung R és mtsai:** Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; **148**: 547-555.
32. **Cobbina, E, & Akhlaghi, F:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug metabolism reviews* 2017; **2**: 197-211.
33. **Son G, Kremer M, Hines IM:** “Contribution of gut bacteria to liver pathobiology.” *Gastroenterol Res Practice* 2010; 453563.
34. **Magalhães PO, Lopes AM, Mazzola PG és mtsai:** Methods of endotoxin removal from biological preparations: a review. *J Pharm Pharm Sci* 2007; **10**: 388-404.
35. **Pfeiffer R:** Untersuchungen über das Cholera Gift. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*. 1892; **11**: 393-412.
36. **Ammori BJ, Leeder PC, King RF és mtsai:** Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999 May; **3**(3): 252-62.
37. **Windsor AC, Kanwar S, Li AG és mtsai:** Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*. 1998; **42**: 431-5.
38. **De Arras L, Seng A, Lackford B és mtsai:** An evolutionarily conserved innate immunity protein interaction network. *J Biol Chem* 2013; **288**: 1967-1978.
39. **Ray A, Cot M, Puzo G, Gilleron M és mtsai:** Bacterial cell wall macroamphiphiles: pathogen-/microbe-associated molecular patterns detected by mammalian innate immune system. *Biochimie*. 2013; **95**: 33-42.
40. **Bán O, Lisziewicz J, Nyúl D és mtsai:** A bélmikrobiom szerepe az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj kialakulásában, progressziójában. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019; **5**: 129-134.
41. **Wang L, Li J, Yang K és mtsai:** Comparison and evaluation of non-invasive models in predicting liver inflammation and fibrosis of chronic hepatitis B virus-infected patients with high hepatitis B virus DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels. *Medicine*, 2020; **99**: e20548.
42. **Alisi A, Carsetti R, Nobili V:** Pathogen- or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology*. 2011; **54**: 1500-1502.
43. **Antón M, Rodríguez-González A, Ballesta A és mtsai:** Alcohol binge disrupts the rat intestinal barrier: the partial protective role of oleoylethanolamide. *Br J Pharmacol* 2018; **175**: 4464-4479.

44. **Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J és mtsai:** Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; **63**: 281-91.
45. **Little R, Wine E, Kamath BM és mtsai:** Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol.* 2020; **26**: 2768-2780.
46. **Reau NS, Jensen DM:** Vanishing bile duct syndrome. *Clin Liver Dis.* 2008; **12**: 203-217, x.
47. **Shah A, Walker M, Burger D és mtsai:** Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2019; **53**: 514-522.
48. **Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J és mtsai:** Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature Microbiology* 2019; **4**: 293-305.
49. **Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A és mtsai:** Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients.* 2019; **1**: 2325.
50. **Hamilton I, Cobden I, Rothwell J és mtsai:** Intestinal permeability in coeliac disease: the response to gluten withdrawal and single-dose gluten challenge. *Gut* 1982; **23**: 202-210.
51. **Leccioli V, Oliveri M, Romeo M és mtsai:** A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients* 2017; **9**: 1203.
52. **Akira S, Uematsu S, Takeuchi O:** Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; **124**: 783-801.
53. **Tripathi A, Debelius J, Brenner BA és mtsai:** The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; **15**: 397-411.
54. **Gomez H, Ince C, De Backer D és mtsai:** A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014; **41**: 3-11.
55. **Varatharaj A, Galea I:** The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun* 2017; **60**: 1-12.
56. **Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J és mtsai:** Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016; **73**: 1765-1786.
57. **Negi S, Singh H, Mukhopadhyay A:** Gut bacterial peptides with autoimmunity potential as environmental trigger for late onset complex diseases: In-silico study. *PLoS One* 2017; **12**: e0180518.
58. **Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A és mtsai:** Pre-*veitella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; **78**: 590-593.
59. **Mu Q, Kirby J, Reilly CM, és mtsai:** Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2017; **8**: 598.
60. **Horta-Baas G, del Socorro Romero-Figueroa M, Montiel Jarquin AJ:** Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2017; 4835189.
61. **Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R és mtsai:** Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019; **5**: 41.
62. **Bouche P:** Neuropathy of the elderly. *Rev Neurol (Paris)* 2020; **176**: 733-738.
63. **Julian T, Glasgow N, Syeed R és mtsai:** Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2019; **266**: 2907-2919.
64. **Jones MR, Urits I, Wolf J és mtsai:** Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol* 2020; **15**: 38-48.
65. **Schwartzlow C, Kazamel M:** Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; **19**: 52.
66. **Sanjaya A:** Meralgia paresthetica: finding an effective cure. *Postgrad Med* 2020; **132**: 1-6.
67. **Siao P, Kaku M:** A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol* 2019; **39**: 519-530.
68. **Saxena A:** Probiotics as a Potential Alternative for Relieving Peripheral Neuropathies: a Case for Guillain-Barré Syndrome. *Front Microbiol* 2016; **6**: 1497.
69. **Brooks PT, Brakel KA, Bell JA és mtsai:** Transplanted human fecal microbiota enhanced Guillain Barré syndrome autoantibody responses after *Campylobacter jejuni* infection in C57BL/6 mice. *Microbiome* 2017; **5**: 92.
70. **Yuki N, Hartung HP:** Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 2012; **366**: 2294-2304. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012; **367**(17): 1673.
71. **Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC mtsai:** Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**: 643-651.
72. **Willison HJ, Goodyear CS:** Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol.* 2013; **34**: 453-459.
73. **Onodera M, Mori M, Koga M és mtsai:** Acute isolated bulbar palsy with anti-GT1a IgG antibody subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Sci.* 2002; **205**: 83-84.
74. **Shahrizaila N, Yuki N:** Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 576-83.
75. **Rios D, Wood MB, Li J és mtsai:** Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol* 2016; **9**: 907-916.
76. **Willison HJ, Yuki N:** Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; **125**(Pt 12): 2591-625.
77. **Ishikawa A, Miyake Y, Kobayashi K és mtsai:** Essential roles of C-type lectin Mincle in induction of neuropathic pain in mice. *Sci Rep* 2019; **9**: 872.
78. **Cai TT, Ye XL, Yong HJ és mtsai:** Fecal microbiota transplantation relieve painful diabetic neuropathy: A case report. *Me-dicine (Baltimore).* 2018; **97**: e13543.
79. **Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M:** Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; **20**: 86-91.
80. **Clinical Studies Evaluating Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function** *Advances in Microbiology* 2013; **3**: 212-221.

Levelezési cím: Dr. Schwab Richárd
 MiND Klinika Kft.
 1024 Budapest, Lövház utca 39. I. em.
 e-mail: mailbox@schwab.hu

A HYPERTONIA HATÉKONY, INDIVIDUÁLIS KEZELÉSE A GYAKORLATBAN

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Magyarországon a hipertonia előfordulása 34%-os, a célértéket a kezelték 48–58%-a éri el. A kevésbé hatékony kezelés fő oka a sematikus (rutinszerű) kezelés, amelyben nem veszik figyelembe az egyéni sajátosságokat, a hipertonia típusát, diurnális ritmusát, amelyek alapján kijelölhető a célértéket elérő, leg-hatékonyabb, individuális kronofarmakológiai kezelés. Ezek adnak lehetőséget a szövődmények, célszervkárosodások megelőzésére, a progresszió mérséklésére. Betegeink érdekében mérlegelnünk kell a rendelkezésre álló bizonyítékok teljes körét, ezért az írás az irányelvek, vonatkozó tanulmányok és metaanalízisek kritikus szemléletű figyelembevételével a tapasztalati tények visszaigazolása alapján készült, hiszen jól ismert, hogy mindig a hosszabb idejű gyakorlat dönti el a vizsgálatok eredményeinek relevanciáját. Az írás a hipertonia fenotípusának megállapítása, kardiovaszkuláris kockázat felmérése után a kezelés általános elveit ismerteti, kiemelve a kronofarmakoterápia jelentőségét. Kitér a monoterápia, a fix és szabad kombinációk előnyei-hátrányaira, a gyógyszerelváltás kérdésére, valamint az antihypertenzív kezelés gyógyszercsoportonkénti individualizálására, a leggyakoribb hibákra és azok elhárításának lehetőségeire.

Kulcsszavak: hipertonia, hatékony individuális kezelés, kronofarmakoterápia, kombinációk alkalmazása, terápiás hibalehetőségek

Szauder I: THE EFFECTIVE INDIVIDUAL TREATMENT OF HYPERTENSION IN PRACTICE

SUMMARY: In Hungary, the prevalence of hypertension is 34%, and the target value was reached by 48–58% of those treated. The main reason of the less effective treatment is the schematic (routine) treatment, which does not take into account the individual characteristics, the type of hypertension, its diurnal rhythm, on the basis of which the most effective, individualized chronopharmacological treatment that reaches the target value can be selected. These provide an opportunity to prevent complications, target organ damage, and to mitigate progression. Given that we have to consider the full range of available evidence for the sake of our patients, the paper was prepared with a critical approach, taking into account the guidelines, relevant studies and meta-analyses, based on the confirmation of empirical facts, as it is well known that the relevance of the studies is always determined by long-term practice. After establishing the hypertension phenotype and cardiovascular risk assessment, the article describes the general principles of treatment (highlighting the significance and importance of chronopharmacotherapy, covers monotherapy and the advantages and disadvantages of fixed and free combinations, the issue of drug switching, as well as the individualization of antihypertensive treatment by drug group, with the most common errors and the possibility of their elimination.

Keywords: hypertension, effective individual treatment, chronopharmacotherapy, use of combinations, therapeutic error possibilities

Magy Belorv Arch 2022; 75: 218–230.

Magyarországon a hipertonia előfordulása 34%-os, felderítettsége csak mintegy 50%-os. A célértéket a kezelték 48–58%-a éri el. A szívinfartusok mintegy 50%-ának, az agyi érbetegségek 70%-ának háttérben a fel nem ismert vagy nem megfelelően beállított hipertonia áll. A hipertonia megfelelő kezelésével, a célértékek elérése révén megelőzhetőek a hipertonia szövődményei, a célszervkárosodások. Ha már ezek kialakultak, a kórkép sajátosságainak megfelelően a progresszió mérséklése és regresszió elérése lehet a cél. Ezt nem a sematikus, rutinszerű gyógyszeradagolások, ha-

nem az individuális, egyénre szabott, kronofarmakológiai aspektusú terápiák adják meg. Ezeket az érvényes hazai, európai és amerikai ajánlások, vonatkozó tanulmányok kritikai szemléletű figyelembevételével, a gyakorlat próbaköve által mutatja be az írás, mivel jól ismert, hogy mindig a hosszabb idejű gyakorlat dönti el a vizsgálat eredményének jóságát. Érdemes megfogadnunk Leonardo da Vinci ötszáz éves intelmét: „Kerüld azon okoskodók szabályait, akiknek érveit nem erősíti meg a tapasztalat”. Mindezen túlmenően azonban fontos a betegek panaszainak, társbetegségeinek

figyelembevétele az individuális kezelés megalkotására. A helyzet bonyolultságára utal, hogy a személyre szabott kezelés mellett nemcsak a magas vérnyomást, hanem a hypertoniás beteget kell kezelni. Ezeket megfogadva egészítik ki az írást a szerző négy évtizedes hazai klinikai gyakorlatából merített kommentárok, tanácsok, rávilágítva a leggyakoribb hibákra és azok elkerülésének lehetőségeire.

A hypertonia fenotípusának megállapítása

Első lépésben a hypertonia fenotípusának megállapítása szükséges.

Fehérköpeny-hypertonia: amikor a vérnyomás csak a rendelői mérések során magas és normális a rendelőn kívül.

Maszkírozott hypertonia: amikor a vérnyomás normális a rendelői mérések során, de emelkedett a rendelőn kívül.

Valódi hypertonia: (primer v. szekunder) amikor a vérnyomás emelkedett mind a rendelőben, mind azon kívül (dipper-nondipper típus).

A hypertonia fenotípusának a megállapítására a rendelői és otthoni mérések önmagukban kevés információt adnak, ezért fontos a 24 órás ambuláns vérnyomásmérés (ABPM).

Otthoni mérések tévedési lehetősége:

- Az otthoni mérések kis száma nem tükrözi a kezdetben ingadozó magas vérnyomást, nem mindig „találnak bele” a magasabb értékekbe, hamisan jól beállítottak tűnik a hypertonia. A vérnyomás cirkadián (napi, nappali és éjszakai) ritmusának individuális, pontosabb felméréshez szükséges a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitor (ABPM) alkalmazása.
- Tévesen jelentős bradycardiát jelez az automata vérnyomásmérő (és nem mindig jelzi a ritmuszavart), ugyanis extrasystole esetén, az utána

következő hosszabb periódus belemérésével átlagolja a szívfrekvenciát, ezért a ténylegesnél alacsonyabb értéket ad. Erre fel kell hívnunk a betegek figyelmét, hogy bradycardia esetében mindig ütőéren tapintva ellenőrizzék a szívverésszámot.

- Az egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitor (CardXplore) szerepe hangsúlyozandó, minden ritmuszavarra gyanús esetben alkalmazása javasolt, mert csak ezzel állapítható meg a vérnyomásemelkedés ritmuszavart vagy anginát indukáló szerepe, ami a különböző időpontokban felhelyezett ABPM- és EKG-monitornál nem lehetséges.
- A csuklómérő pontatlan, valamint más kaliberű és merevségű eret mérve más értéket ad, mint a felkaron mérő, ezért nem javasolt.

ABPM jelentősége, értékelése

A 24 órás, a nappali és éjszakai átlagértékek mellett fontos a – gyakran elmaradó – systolés és diastolés időindex, (PTEI), valamint a diurnális index (DI) értékelése is. Ezen adatok összegezése alkalmas a diurnális ritmus feltárására, az ébredési-reggeli emelkedésekre, a nondipper jelenség diagnózisára, és az ennek megfelelő, kronofarmakológiai aspektusú terápiára. Ha éjjel nem aludt a beteg, akkor mivel ez nem az alvási periódust mutatja, az éjszakai adatok a statisztikai elemzésből törlendők.

Az 1. táblázatban ismertetjük a normális és kóros vérnyomértékeket, súlyossági fokozatokat, valamint a 2. táblázatban a hypertonia kritériumait különböző vérnyomásmérési módszerek esetén.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

A cardiovascularis kockázat felmérése

Második lépésként a rizikófaktorok felmérése, analízise, és lehetőség szerinti eliminálása, a társbetegségek ismerete szükséges az individuális, hatékony antihiper-

1. táblázat. A normális és a kóros vérnyomás

Besorolás	Systolés vérnyomás (Hgmm)		Diastolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	<120	és	<80
Normális vérnyomás	120–129	és	80–84
Emelkedett-normális vérnyomás	130–139	vagy	85–89
Kóros vérnyomás-hypertonia			
1. fokozat (enyhe hypertonia)	140–159	és/vagy	90–99
2. fokozat (közepesen súlyos hypertonia)	160–179	és/vagy	100–109
3. fokozat (súlyos hypertonia)	>180	és/vagy	>110
Izolált diastolés hypertonia	<140		>89
Izolált systolés hypertonia	≥140		<90

2. táblázat. A hypertonia kritériumai különböző vérnyomásmérési módszerek esetén

Kategória	Vérnyomásértékek (Hgmm)		
	Szisztolés		Diasztolés
Rendelői vérnyomás	≥ 140		≥ 90
Otthoni vérnyomás	≥ 135		≥ 85
Ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM)			
Nappali	≥ 135	és/vagy	≥ 85
Éjszakai (alvás közbeni)	≥ 120		≥ 70
24 órás	≥ 130		≥ 80

tenzív kezelés megvalósításához. A cardiovascularis kockázatot, felmérésére az interneten elérhető kockázatfelmérő pontozásos rendszerek alkalmasak:

ESC kardiovaszkuláris rizikó kalkulátor: <http://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

10 éves kardiovaszkuláris, stroke-rizikó számítás: ACC/AHA kalkulátor: <http://www.cvriskcalculator.com/>

Igen nagy kockázat:

A számított 10 éves SCORE: ≥ 10%

- Dokumentált cardiovascularis betegség (CVD) akut myocardialis infarctus, akut coronaria szindróma, aortaaneurysma, coronaria- vagy egyéb véreeres revascularisatio, Képző eljárással egyértelműen dokumentált CVD: szignifikáns plakk, ≥ 50% coronaria stenosis).
- Stroke, TIA.
- Perifériás artériás betegség.
- Diabetes mellitus célszervkárosodással, nephropathia proteinuriával vagy major rizikófaktorral, mint például 3. fokozatú hypertonia vagy hypercholesterinaemia.
- Súlyos krónikus vesebetegség (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Nagy kockázat:

A számított 10 éves SCORE: 5%–10%.

3. fokozatú hypertonia.

- Összkoleszterin > 8 mmol/l, familiáris hypercholesterinaemia.
- 1TDM, a 2TDM esetek többsége rizikótényezőkkel.
- Hipertenzív szívbetegség jelei (balkamra-hypertrophia, relaxációs zavar, aorta és/vagy mitralis regurgitatio, ritmuszavarok).
- Mérsékelt fokú krónikus vesebetegség (eGFR: 30–59 ml/min/1,73 m²).

Közepes kockázat

A számított 10 éves SCORE: 1%–5%.

2. fokozatú hypertonia.

Kis kockázat:

A számított 10 éves SCORE: <1%.

1. fokozatú hypertonia.^{1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10}

A hypertonia nem gyógyszeres kezelése

Mikor javasolt önmagában a nem gyógyszeres kezelés?

- Magas normális vérnyomás esetén (130–139/85–89 Hgmm).
- I. fokozatú hypertoniában (140–159/90–99 Hgmm), ha nincs rizikófaktor.
- Az összes többi esetben a gyógyszeres kezeléssel együtt alkalmazandó.

Megfelelő életmód-változtatás javasolt mindenkinek

- Akinek emelkedett-normális vérnyomása (130–139/80–89 Hgmm) vagy
- Magas vérnyomása van >140/90 Hgmm).

Az életmód-változtatás elemei

- Testsúlycsökkentés nagy kockázatú betegeknél BMI <25 kg/m².
10 kg testsúlycsökkenéstől várható átlagos eredmények:
 - vérnyomás 8–12 Hgmm csökkenés,
 - koleszterinszint 10% csökkenés,
 - trigliceridszint 30% csökkenés,
 - emelkedett éhomi vércukorszint 50%-kal csökkenhet,
 - mortalitás 20%-os csökkenése.
- Egészséges – mediterrán – étrend.
- Konyhasó-fogyasztás csökkentése ajánlott <6 g NaCl/nap (azaz <3 g N/nap). A nátrium-glutámát (E621) is nátriummá metabolizálódik. *Ételízesítőként a legtöbb ételbe teszik, nem ismert mennyiséget.* A feldolgozott ételek többségében, valamint a gyorséttermi ételek több mint 90%-ában nagy mennyiségben jelenlévő anyaggá vált, levesporok, leveskockák, mártások, konzervek, fűszerkeverékek, fűszersók, fagyasztott készételek, virslik, felvágottak, szójatermékek, burgonyaszirmok, snack-ek stb. elengedhetetlen alkotóeleme lett. *Szerepelhet a következő neve-*

ken is: hidrolizált növényi fehérje, élesztőkivonat, autogénezett élesztő, ízfokozók, kalcium-kazein, nátrium-kazein, texturált fehérje. (Megjegyzendő, hogy a Na-glutamát az erre érzékeny egyéneknek hasi panaszokat is okozhat).

- Kalcium, magnézium, kálium fogyasztásának növelése.
- Alkoholfogyasztás limitálása (férfiaknál napi 20 g, nőknél 10 g alkohol fogyasztása hipertóniát indukálhat).
- Rendszeres izotóniás fizikai aktivitás, dinamikus kardiótréning kocogás, kerékpározás, úszás, labdajáték). heti háromszor 30–60 perc, a maximális szívverés (kiszámítása: 220-életkor) 60–70%-án. Idős korban (gyors) gyaloglás.
- Stressztényezők eliminálása, stresszkezelés.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

A hipertonia kronofarmakoterápiájának elvi alapjai

A 24 órás ambuláns EKG- és vérnyomás-monitorozás (ABPM) használatából ismeretes, hogy vérnyomás jelentősen függ a cirkadián ritmustól. Ennek megfelelően a hipertóniás betegeknél az akut cardialis történések (angina pectoris, myocardialis infarctus, hirtelen halál, tüdőembólia) kialakulása és a cirkadián ritmus között szoros kapcsolat van. Az antihipertenzív gyógyszeres kezelést, a gyógyszerek időbeli hatásait a cirkadián ritmusnak megfelelően kell beállítani, ezt nevezik kronoterápiának. A gyógyszer adagolásánál a cirkadián ritmus figyelembevétele szükséges, ismerte a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer szérum- és szöveti koncentrációja szinkronitást kell, hogy mutasson a hipertonia cirkadián ritmusával. Más szóval a gyógyszer hatását úgy irányíthatjuk, hogy abban a napszakban hasson, amikor a vérnyomásemelkedések vannak. Ma már jól ismert, hogy nem minden 24 órás hatástartamúnak leírt készítmény hat egyformán az éjszakai magas vérnyomásra, illetve hajnali emelkedésre, (nondipper típus), ilyen esetben ezeket a kronofarmakológiai elvek alapján kétszer, reggel és este kell adni. A megfelelő hatás érdekében a reggeli bevétel után 12 órával, nem pedig közvetlenül lefekvéskor. Amennyiben nincsen éjszakai vagy hajnali emelkedés, akkor elegendő az egyszeri, reggeli adás. A kronofarmakoterápia kialakításában az alábbiakban ismertetett, a különböző hatásmechanizmusú gyógyszerek különböző kronofarmakodinámiájának figyelembevétele szükséges. Ezzel a kronoterápiával elérhetjük a célértéket a nappali és az éjszakai időszakban egyaránt, ami lehetőséget ad a cardiovascularis betegségek és a szervkárosodások kockázatának csökkentésére.

A konvencionális antihipertenzív kezelés kronofarmakodinámiája

A kalciumcsatorna-blokkolók: A dihidropiridin származékok egyenletesen csökkentik a nappali és az éjje-

li vérnyomást – függetlenül a bevétel időpontjától. Gyakori mellékhatásuk megelőzésére – lábakon kialakuló perifériás oedema – ajánlott az esti bevétel. CAVE: a gyors hatású nifedipin tachycardiát okozó hatása miatt proischaemiás lehet, anginát provokálhat, coronariabetegnél nem ajánlott sürgősségi ellátásban.

Az ACE-gátlók, ARB-k: Számos tanulmány bizonyította, amennyiben este vették be, akkor kifejezetten hatottak az éjszakai vérnyomásra és jobban befolyásolták a cirkadián ritmust is, csökkentve a reggeli emelkedést, ezáltal a cardiovascularis rizikót is. Ezért – a vérnyomásprofiltól függően – a reggeli adás mellett a reggeli és esti vagy csak esti adásuk is javasolt.

Az alfa-adrenoceptor-antagonisták: Az alfa-adrenoceptor-blokkolók hatékonyan csökkentik a perifériás rezisztenciát, kora reggel és a nap más szakában is. Reggeli és esti adásuk is javasolt.

A béta-adrenoceptor-antagonisták: A béta-blokkolóknak nincs különösebb hatásuk a cirkadián ritmusra, ezért nem befolyásolják a nondipper profilt sem. Ezért reggeli adásuk javasolt.

Diuretikumok: Reggeli adása javasolt (azért is, mert esti adása megzavarja az alvást a gyakoribb vizelés miatt).

Centrális hatású szerek: Reggeli és esti adásban is hatékonyak.^{6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

Általános alapelvek a hipertonia gyógyszeres kezelésében

A leghatékonyabb a személyre szabott, individuális kezelés, amelyhez a vérnyomásértékeken kívül sok egyéb, a hipertóniát is modifikáló tényezőt, így a rizikófaktorokat, társbetegségeket, és ezek gyógyszereit, életmódot, káros szenvedélyeket, vegetatív és központ idegrendszeri hatásokat, a stresszt, az időjárási tényezőket stb. is figyelembe kell venni. Zanchetti professzor intelme szerint: „Soha se feledjük, hogy nemcsak a magas vérnyomást, hanem a hipertóniás beteget kell kezelnünk”.

A gyógyszer kiválasztásában, adagolásában kerülendők a leegyszerűsített, sémaszerű alkalmazások – ezek csak az esetek mintegy 50%-ában hatásosak –, mint például a jelenleg favorizált fix kombinációk sémaszerű, nem individualizált, nem kronofarmakológiai elvek alapján történő adagolása.

Kockázati tényezők figyelembevétele

Az előzőekben ismertetett „igen nagy” és „nagy” kockázat, három vagy több rizikófaktor, illetve diabetes mellitus esetén már az emelkedett normális vérnyomásnál is azonnali, a rizikófaktorokra is ható, kombinált gyógyszeres kezelés szükséges a nem gyógyszeres kezelés mellett.

Originális vagy generikus

Elméletileg azonosak, a gyakorlatban azonban hatékonyságukban és mellékhatásaikban különbségek le-

hetnek. Bizonyos esetekben kevésbé hatékony a generikus, és több mellékhatása lehet. A kisebb hatékonyság oka lehet, hogy bár a hatóanyag megfelel az eredetinek, de mégis a generikusok többségében a hatóanyagot más módon állították elő, vagy egy másik sóját alkalmazták, vagy szerkezetében ugyanolyan, de térbeli elhelyezkedésében eltérő vegyületét. A gyógyszerformához alkalmazott segédanyagok szerkezetükben és mennyiségükben is eltérhetnek. A bioekvivalencia vizsgálatok során a farmakokinetikai paraméterek között felfelé és lefelé is 20 százalékos eltérés is megengedhető. Így a valódi hatásosság vagy kisebb hatékonyság a gyakorlati alkalmazás során derül ki, és gyakran észlelhető, hogy a generikum kevésbé hatásos (vérnyomáscsökkentő hatása akár 10–12%-kal kisebb az originálisénál), vagy több (más) mellékhatása is lehet. Konkrét példák: megfigyeléseink szerint: a losartan és az amlodipin tekintetében a generikumnak ugyanolyan dózissal originálisra váltása a vérnyomást mintegy 10%-kal jobban csökkenti. Az amlodipin mellékhatása (lábdagadás) is kisebb számú (originális 1–3%, generikum 6–8%). A generikus perindopril-arginin és a perindopril tozilat kevésbé hatékony, mint az originális perindopril-terc-butil-amin.

A gyógyszerek adagolása

- Kezdetben a gyógyszer(ek) legkisebb hatékony dózisa javasolt, később fokozatos emeléssel.
- A testsúly figyelembevétele szükséges, ami gyakran elmarad! Jól ismert, hogy a különböző mértékű metabolizmus miatt a gyógyszer hatékonysága eltérő a kis súlyú és jelentősen túlsúlyos beteg esetében; ezért ennek megfelelő, különböző gyógyszeradagok lehetnek csak hatékonyak. Konkrét példák: átlagos testsúlynál (70 kg) nem hatékony vérnyomáscsökkentő hatású: a captopril 12,5 mg, egyszeri adagja nem elegendő, testsúlytól és vérnyomásértéktől függően) 25–50 mg szükséges. Aluldozírozottak a metoprolol 5 mg, bisoprolol 1,25 mg, perindopril 2 mg, losartan 25 mg, valsartan 40 mg adagja.
- Amennyiben nem kellően hatásos a gyógyszer, akkor vagy másik hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerre javasolt áttérni, vagy kombinált kezelést célszerű kezdeni.
- Sok esetben célszerűbb a terápiát kiegészíteni egy második gyógyszer kis adagjával, mint az eredeti készítmény adagját tovább emelni. Erre jól alkalmazhatóak a fix kombinációk legkisebb dózisaival.

Hatástartam

Előnyben részesítendő a napi egyszeri adagolás, 24 órás hatású készítmények. Ma már jól ismert, hogy nem minden 24 órás hatástartamú készítmény hat egyformán az éjszakai magas vérnyomásra, illetve a haj-

nali emelkedésre, ilyen esetben ezeket 2×, reggel és este, vagy csak reggel vagy csak este kell adni a kronofarmakológiai elvek figyelembevételével. A rövid hatástartamú szereket ma már elsősorban a hipertóniás sürgősségi állapotokban alkalmazzuk.

Gyógyszer-kombinációk

A kombinációk alkalmazása segíti a hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatás kialakulását, valamint a mellékhatások csökkentését. *Nagy kockázatú betegeknél*, vagy ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, azonnal kombinációs (fix vagy szabad kombináció) kezdése javasolt. *Társbetegség* (pl. diabetes mellitus) vagy kóros állapot (pl. metabolikus szindróma) esetében indokolt lehet gyógyszer-kombinációval kezdeni a kezelést.

Prevenációs szempontok szerinti kombinációk: diuretikumok, ACE-gátlók és ARB-k kedvező preventív hatással rendelkeznek a cerebrális, renális és cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra, a béta-blokkolók pedig a myocardialis infarctus szekunder prevenciójában.

Fix kombinációs kezelés

Előnye

Gyorsabb egyenletes hatás, hatékonyabb a monoterápiánál. A vérnyomás kevésbé ingadozik, a betegek compliance-a javul. A fix kombinációk olcsóbbak.

Fix kombináció ajánlott

- ha az aktuális vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célvérnyomásnál,
- kezeletlen nagy rizikójú betegeknél,
- metabolikus szindrómában,
- parenchymás vesebetegségben,
- ha rossz a beteg compliance-a.

Fix kombinációk hátrányai, amikor a szabad kombináció ajánlott

Súlyos, akár teräpiarezisztens hipertóniában a leghatékonyabb, a kronofarmakológiai szempontú kezelés megvalósítására – optimalizálására – a nondipper típusú hipertóniában a szabad kombináció megfelelő tagjainak napi 2× történő adásával jobban érhető el az egyénre szabott individuális kezelés, mint a fix kombináció sémaszerű alkalmazásával.

Az ajánlások és a gyakorlat ellentmondásai

Ellentétben a hazai ajánlással,¹ gyakorlati tapasztalatok alapján fix kombinációnál sincs kevesebb mellékhatás, de ez elméletileg sem valószínű, hiszen ugyanazon hatóanyagokat tartalmazzák, mint a szabad kombinációk (a kevesebb segédanyag miatt viszont lehet kevesebb mellékhatása). A gyakorlatban nem elfogadható az európai ajánlás² sem, ugyanis a többféle dózisban rendelkezésre álló fix kombinációs szerek sem kü-

szöbölük ki a fix kombinációk hátrányát, az egyik gyógyszer dózísának a másiktól függetlenül történő növelésére való képtelenségét.

- A többféle dózisu fix kombinációkkal sem lehet megfelelőn személyre szabni „finomhangolni”. Nem lehet a kronofarmakológiai elveknek megfelelőn, csak a szükséges szert adva, kétszeri, reggeli és esti adagolásra, különböző dózisa szétbontani.
- Dózisemeléskor vagy csökkentéskor egyenlő arányban változik meg minden összetevő, de nincs szükség a kisebb dózisu kettős vagy hármas kombinációnál sem mindegyik komponensének változtatására. Dózisemeléskor általában elegendő csak az egyik összetevő megemelése, ami fix kombinációnál nem lehetséges. Hasonlóan dóziscsökkentéskor is, ugyanis, ha megfelezzük a fix kombinációt, akkor mindkét (három) összetevő dózisa megfelelődik, noha nincs mindig szükség mindkét (három) tag felezésére.

Megjegyzendő, hogy számos ezt igazolni kívánó, az ESC/ESH által idézett vizsgálat a receptre felírt gyógyszerek számát, vagy kérdőíves felméréseket vett figyelembe, nem megfelelően ellenőrzött és standardizált eseti mérési körülményekkel, valamint kevés ABPM-es vizsgálattal. Ezért ezek relevanciája (valóban bevették-e gyógyszert, mérési eredmények-körülmények, kérdőívek hitelessége) erősen kérdéses.

Ugyanakkor csak részben elfogadható, hogy minél több gyógyszert javasol az orvos, annál inkább csökken a terápián maradás (adherencia), és ezt a fix kombinációval lehet kiküszöbölni. Gyakorló orvosi tapasztalatok szerint a beteg nem a több tabletta (gyógyszer) egyszerre, egy időbeni bevitelétől, hanem a nagyobb számú gyógyszertől ódzkodik (azt gondolván, hogy ő milyen súlyos beteg, ezt nem akarja elfogadni, illetve fél a több szer mellékhatásaitól). Ha tudatosítanánk a betegekben, hogy amikor azt hiszik, hogy a fix kombinációban csak egy tablettát vesznek be, pedig ez kettő vagy három gyógyszert jelent, akkor bizony jelentősen csökkenne az adherencia. Ennek ellenére a betegek egy részénél részben elfogadható, hogy minél több gyógyszert javasol az orvos, annál inkább csökken az adherencia, a terápián maradás.

Fix kombinációk egyéb lehetséges hátrányai

- A fix kombináció egyszerre történő elhagyása rebund hipertóniát (jelentős vérnyomás emelkedéssel) okozhat.
- A fix kombinációk gyakran túlkontrollálják a hipertóniát: relatív hypotonia alakul ki, panaszokkal, tünetekkel. (NB: ezt a betegek gyakran mellékhatásnak tulajdonítják).
- Időseknél elesések okozta súlyos károsodás a fix kombinációs vérnyomáscsökkentő készítmény szedésének elkezdésekor gyakrabban (mintegy 36%-kal) következett be, mint máskor.

- Hydrochlorothiazidot (HCT-t) 25 mg-ban vagy nagyobb dózisban tartalmazó fix és nem fix kombinációk nem javasoltak, mert vércukor- és szérumkoleszterin-szintet emelő hatásuk van.
- Az Amilorid comp és Amilozid B kombinációkban amiloridon kívül jelentős (50 mg) hydrochlorothiazid is van, kedvezőtlen metabolikus mellékhatásokkal, ezért ezek nem javasoltak a hipertonia kezelésére.
- Perindopril+ amlodipin+ indapamid fix kombinációja – különösen a 2,5 mg indapamid és 10 mg amlodipin tartalmúnál – idős korban relatíve gyakori hyponatraemia és lábdagadás mellékhatás alakulhat ki (különösen systoles típusú hipertóniában).

Béta-blokkoló tartalmú fix kombináció emelésekor a vérnyomás kevésbé csökken (tekintve a béta-blokkolók csekély vérnyomáscsökkentő hatását), de gyakoribbak a mellékhatások: fáradékonyság-gyengeség, fizikai erő csökkenése, erectilis diszfunkció.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17, 18}

A hipertonia gyógyszeres kezelése súlyossága szerint

A hipertonia gyógyszeres kezelésének ajánlott lépései-re, gyógyszereire előljáróban egy összefoglaló ábrán ismertetjük a súlyossági fokozatok szerinti antihipertenzív kezelést szövődésmenyes hipertóniában (*I. ábra*).

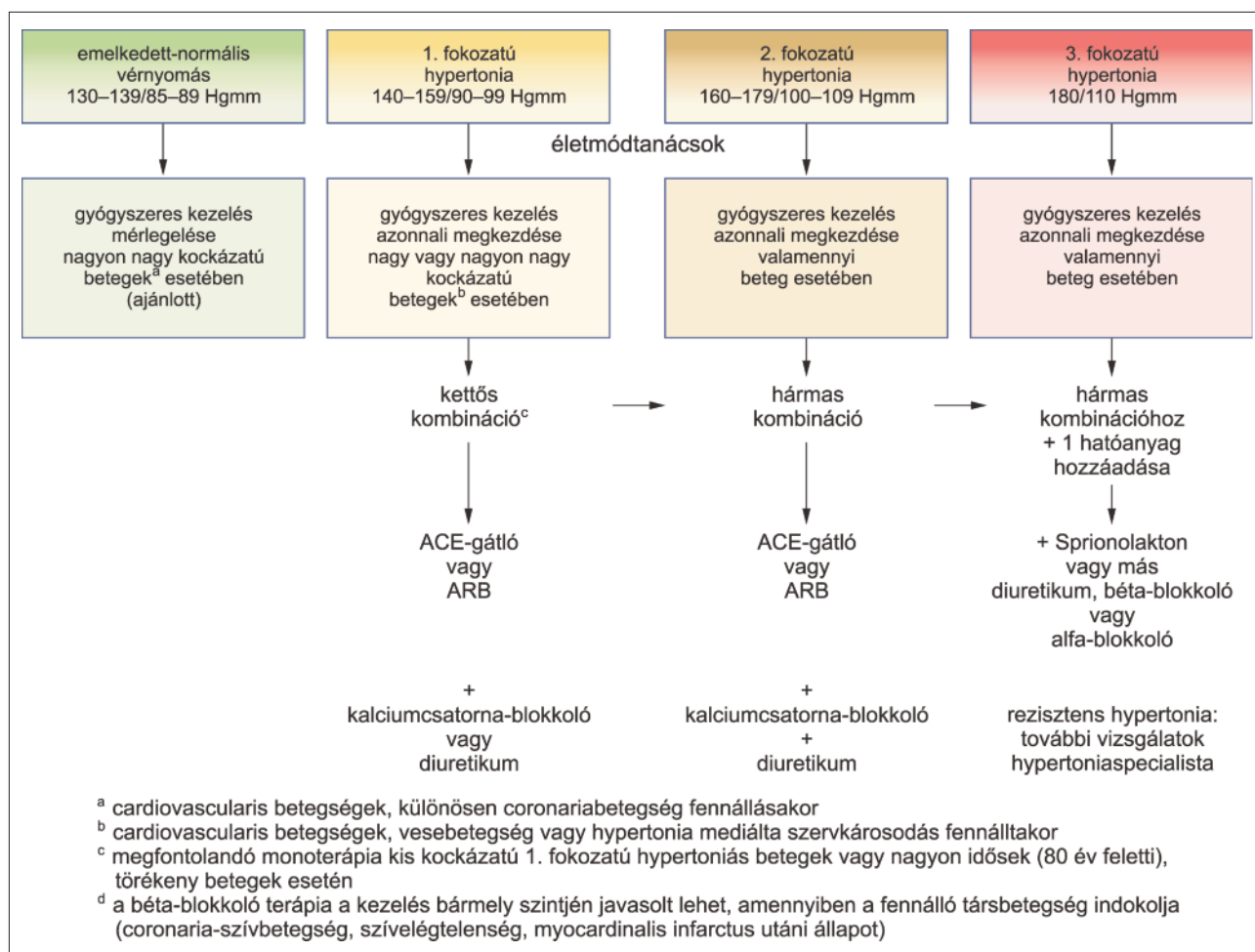
Leghatékonyabb kezelés gyógyszerkombinációkkal

A vérnyomáscsökkentő hatékonyságban és a mortalitás csökkentésében nincs lényeges különbség az egyes antihipertenzív gyógyszercsoportok között.

Az ajánlások és a gyakorlat szerint is az alapvető, leghatékonyabb kombináció: ARB vagy ACE-gátló + dihidropiridin Ca-csatorna-blokkoló + diuretikum. Az ARB-k és ACE-gátlók egyformán hatékony antihipertenzív hatásban és a szövődésmenyes megelőzésében. Az ARB-k választása mellett szól a kevesebb mellékhatás (nincs köhögés és angioedema, mint az ACE-gátlóknál), ezért a betegek terápián maradása, adherenciája jobb.

Ha maximális adagban sem hatékonyak, akkor kiégésítés javasolt az egyéb szempontok, társbetegségek figyelembevételével: imidazolin I-1 agonista, alfa₁-receptor-blokkoló, béta-blokkoló, direkt vazodilatátor (lásd később).

Minden hipertóniában (mely gyakran járhat egyénilig különböző módon tolerált és tüneteket okozó vérnyomáskiugrásokkal is) ne feledjük el captopril (Tensio-min) 50 mg-mal is ellátni a beteget, a vérnyomáskiugrások kezelésére (addig is, amíg a kombináció hatása (több nap alatt) beáll. NB: többnyire 50 mg a hatásos adag, a 12,5 vagy 25 mg a testsúlytól és a vérnyomás értékektől függően nem elegendő!), míg a gyors



1. ábra. Súlyossági fokozatok szerinti antihipertenzív kezelés szövődménymentes hipertóniában Magyar Hypertonia Társaság ajánlása¹ alapján, módosítva

hatású nifedipin csak bizonyítottan nem koszorúérbe-tegeknél ajánlott, mert tachycardizál, ezáltal proischaemiás hatású, anginát okozhat.

Nem ajánlott kombinációk

- ACE-gátlók és ARB (nem adódik össze sem antihipertenzív hatásuk, sem egyéb előnyös hatásuk).
- Kétféle thiazid diuretikum, mert az antihipertenzív hatás nem növekszik lineárisan, a mellékhatások viszont igen, pl. a hypokalaemia, hyponatraemia kockázata.

Mikor adjunk monoterápiát?

Ha az aktuális vérnyomás nem magasabb 20/10 Hgmm-rel a célvérnyomásnál (a maximális érték nem haladta meg a 160/100 Hgmm-t), valamint, ha a nem gyógyszeres kezelés eredménytelen volt, és nincsenek kockázati tényezők.

Mikor ne adjunk monoterápiát, mikor adjunk kettős vagy hármas (fix) kombinációt?

Ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél, vagy, ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-nél nem magasabb a célértéknél, de nagy vagy igen nagy kockázat áll fenn, akkor azonnal javasolt 160/100 felett kettős kombináció, 180/110 felett hármas kombináció, hyperlipidaemiában sztatinnal kombináltat.

Mit adjunk és kinek monoterápiában?

- Bármely korban: ARB, ACE-gátló, Ca-blokkoló (várandósokat kivéve).
- Diabetésben: az irbesartan a nephropathiát csökkentő hatása miatt előnyös.
- Hyperthyreosisban: béta-blokkoló.
- Szimpatikus túlsúly okozta palpitiatio: fiatal, obes nöbetegeknél béta-blokkoló, kardiotréning.
- Mitralis prolapsus szindróma: amennyiben van hyperkinesis extrasystolékkal: cardioszelektív

béta-blokkoló. Ez rutinszerűen nem javasolt, helyette kardiotréning alkalmas a sympaticotonia-hyperkinesis csökkentésére.

Leghatásosabb monoterápia

A gyógyszerek alkalmazásának gyakorisága, hatékonyságukat is tükröző sorrendben: legelől a leggyakrabban alkalmazottak, a leghatékonyabbak:

ARB-k: losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan, candesartan.

ACE-gátlók: perindopril, ramipril, monopril, tran-dorapril, quinapril, fosinopril, enalapril, benazepril, cilazapril, captopril.

Béta-blokkolók: nebivolol, carvedilol, bisoprolol, metoprolol.

Ca-csatorna-blokkolók: amlodipin, lercanidipin, lacidipil, felodipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil, diltiazem.

Mit ne adjunk monoterápiában?

- *Béta-blokkolót:* csekély antihipertenzív hatású, rossz adherencia a számos kellemetlen mellékhatás miatt (férfiaknál ED, nőknél hideg végtagok, rémálmok), kivéve fiatal, obes, sympaticotoniás nöbetegeket vagy hyperthyreosist.
- *Hypertonia kiváltotta papitatio, extrasystole kezelésére béta-blokkolót,* ugyanis a palpitáció, és extrasystole szövődménymentes hypertoniában legtöbbször a hypertonia okozta szívterhelés következménye. Ezt megszüntetni hatásos vérnyomáscsökkentéssel lehet, a béta-blokkoló pedig nem eléggé hatásos antihipertenzívum (ezt részletesebben lásd a béta-blokkolóknál).
- *Diuretikumot:* hydrochlorothiazidot (25 mg és nagyobb adag bizonyítottan emeli vércukor- és a koleszterinszintet, fiatal férfiaknál ED-t okozhat), spironolactont, furosemidet.

A második-harmadik szer kiválasztásának szempontjai betegségük szerint

Ha maximális adagban sem hatékony a monoterápia ARB vagy ACE-gátló, vagy Ca-antagonista adásával, akkor a monoterápiában adott szer mellé a második-harmadik kiválasztása elsősorban a fenti maradék kettő közül javasolt. A kiválasztás szempontjai: az általános irányelveken túlmenően (a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli fő és lehetséges indikációjuk, illetve kontraindikációk, az első szerre adott hemodinamikai válasz értékelése) a társbetegségek figyelembevétele. Az alábbiakban ismertetjük a második-harmadik szer kiválasztásának szempontjai az egyidejűleg fennálló társbetegségek szerint.

Cerebrovascularis recidiva megelőzése: Elsősorban, diuretikum, ACE-gátlók, ARB-k, másodsorban dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók.

ISZB, angina pectoris: Elsősorban non ISA béta-blokkoló, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkoló, ACE-gátló, ARB-k, másodsorban dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók.

Szívelégtelenség: Csökkent ejekciós frakcióval (HF_rEF): cardioszelektív nonISA béta-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók, diuretikumok, amlodipin, felodipin. Megtartott ejekciós frakcióval (HF_pEF- diastolés szívelégtelenség): nem dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolók.

Myocardialis infarctus után: elsősorban non ISA béta-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók.

AV vezetési zavar: ACE-gátlók, ARB-k, dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók, alfa-1-adrenerg blokkolók, diuretikumok.

Pitvarfibrilláció: elsősorban non-ISA béta-blokkolók, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók, másodsorban ACE-gátlók, ARB-k.

Balkamra-hypertrophia: diuretikumok, ARB-k, ACE-gátlók.

Metabolikus szindróma, praediabetes, diabetes: imidazolin I-1 receptor agonisták, Ca-csatorna-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók, alfa-1-adrenerg blokkolók.

Diabeteses nephropathia: ARB-k.

Hyperurikaemia: losartan (antiurikaemiás hatása miatt), Ca-csatorna-blokkolók.

Hyperthyreosis: non-ISA béta-blokkolók, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók, imidazolin I-1 receptor-agonisták, alfa-2-receptor-agonisták.

Izolált systolés, időskori hypertonia: diuretikumok, béta-blokkolók, ARB-k, ACE-gátlók, nem dihidropiridin Ca-csatorna-blokkoló.

Várandós állapot: centrális alfa-2-receptor agonisták, 2-3. trimeszterben kis adagú dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolók, béta-blokkolók, diuretikumok.

Prostata hyperplasia: alfa-1-adrenerg blokkolók.

Perifériás érbetegség: dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolók, ACE-gátlók, ARB-k.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

A gyógyszerelváltás kérdése azonos hatástani csoportokban

Béta-blokkolók váltása: Amennyiben ISA tulajdonságú, non-ISA-ra, a nem cardioszelektív, cardioszelektív, vagy alfa-blokkolóra, vagy vazodilatátor típusúra érdemes cserélni. Azonos típusúakat egymás között cserélni a hatékonysági arány, hatástartam különbsége miatt célszerű. A béta-receptor-blokkolók hatékonysági aránya: atenololhoz viszonyítva, amelynek értéke 1, a metoprolol 1, a bisoprolol, carvedilol, nebivolol 10, azaz tízszeres.

ACE-gátlók váltása: A mellékhatások ACE-gátlónként különböző gyakorisággal jelentkeznek, főként a köhögés, ezért a cserének lehet haszna. Gyakorlati tapasztalatok szerint azonos hatóanyag-tartalmú ACE-gátlókra – lásd originális-generikus c. részt – különbözőképpen reagálhatnak (vérnyomáscsökkenés, mellékhatások) a betegek.

Ca-csatorna-blokkolók váltása: Az első generációs, rövid hatású dihidropiridin-származékok jelenleg már a sürgősségi hypertonia ellátására sem ajánlottak, krónikus antihipertenzív terápiára egyáltalán nem. Ezek átcserelése második vagy harmadik generációs származékokra feltétlenül indokolt. A második vagy harmadik generációs dihidropiridin-származékok egymás közötti cseréje mellékhatás esetén (leggyakoribb a láb-
dagadás) indokolt.

Centrálisan ható antihipertenzívumok váltása: A más hatásmechanizmus miatti imidazolinreceptor-agonista és az adrenoreceptor-blokkolók egymás közötti cseréje indokolt lehet.

A szerző gyakorlatából: Bizonyos esetekben bizonyos generikus szerek kevésbé hatásosak az originálisnál: pl. amlodipin, enalapril, losartan, carvedilol, vagy több mellékhatásuk van, például amlodipinnél láb-
dagadás, enalaprilnál köhögés.

Betegek terápián maradása, adherencia, a terápiától való elmaradása

Az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazásakor igen jelentős százalékban maradtak el a betegek a terápiától. Így például az ARB-t szedő betegek terápián maradása 64%, ACE-gátlóknál 60%, Ca-csatorna-blokkolóknál 50%, bétareceptor-blokkolóknál 40%, diuretikumoknál 35%. 12 hónap után ez már átlagosan 30% körüli mértékre csökkent, a diuretikumok esetében 15%-ra. Az újonnan felfedezett hypertoniás betegek együttműködése kisebb mértékű, mint a régóta hypertoniás betegeké.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 19, 20, 21, 22, 23}

Az antihipertenzív kezelés gyógyszercsoportonkénti individualizálása a gyakorlatban. A leggyakoribb hibák és elhárításuk

Béta-receptor-blokkolók

Hatékonysági arányuk: atenololhoz viszonyítva, melynek értéke 1, a metoprolol 1, a bisoprolol, carvedilol, nebivolol 10, azaz tízszeres. Ezért is utóbbiak a leginkább ajánlottak az antihipertenzív terápia kiegészítőjeként, valamint azért is, mivel a carvedilol alfa-blokkoló, a nebivolol vazodilatatív hatása miatt hatékonyabb vérnyomáscsökkentők.

A béta-receptor-blokkoló kezelés leggyakoribb hibái (szakirodalmi adatok alapján, kiegészítve a szerző gyakorlatából)

- Hypertonia kezelése monoterápiában béta-blokkolóval. Kevésbé hatékony antihipertenzív hatásúak. Ennek oka, hogy hemodinamikailag a szövődménymentes hypertoniában szabályos vagy csökkent a perctérfogat és emelkedett a perifériás ellenállás. Ennek – és a vérnyomás – csök-

kentésére a „hagyományos” béta-blokkoló csak részben alkalmas, mivel negatív kronotróp hatása következtében csökkenti a perctérfogatot, valamint növeli a perifériás ellenállást. Bizonyos mértékben növeli a verőtérfogatot, amely a pulzusnyomás emelkedéséhez vagy kevésbé csökkenéséhez vezet, ezek magyarázzák kevésbé hatásos antihipertenzív mivoltát. Ezek a kedvezőtlen hemodinamikai hatások kevésbé jelentkeznek a vazodilatátor típusú béta-blokkolóknál. Másrészt a „magasan szelektív” azaz csak a béta-1 receptorra hatóak ellentétben a nem szelektívekkel, nem blokkolják a béta-2 receptorokat, ezáltal nem gátolják a reninfelszabadulást, (ezért értelemszerűen kisebb a vérnyomáscsökkentő hatásuk), hatásuk elsősorban a szívizomra korlátozódik.

- Magas pulzusszám kezelése béta-blokkoló monoterápiával, a pulzusszám emelkedés oki tisztázása (és oki kezelése) helyett.
- Hypertonia okozta palpitatio, szapora pulzus béta-blokkoló monoterápiával történő kezelése a hypertonia megfelelő kezelése helyett. Fiatal, obes sympathicotoniás nőbetegeknél átmeneti béta-blokkoló kezelés hasznos lehet, amíg a dinamikus-kardiotréning hatása be nem áll.
- Rossz adherencia, mellékhatások: fiatal férfiaknál ED, fizikai erő csökkenés, végtaghidegség, nőknél rémálmok, bizonyos béta-blokkolóknál HbA1c-szint emelkedése. Elsősorban a propranolol, atenolol, de a többi non-ISA, kardioszelektív béta-blokkoló: metoprolol, bisoprolol, betaxolol adásakor, kevésbé a carvedilol vagy a nebivolol esetében.
- Hypertonia kezelésére adott igen kicsi, hatástalan kezdőadagok (pl metoprolol 5–10 mg vagy bisoprolol 1,25 mg).
- Beteg testsúlyát nem veszik figyelembe az adagolás során (a gyógyszerek hatékony dózisa testsúlyfüggők: például 10 mg metoprolol vagy 1,25 mg bisoprolol 40–50 kg-os testsúlynál hatékony, 90 kg felett kvázi placebo hatású).
- A gyógyszer evidencián alapuló célértékének elérése nem történik meg
- Beteg vagy kezelőorvosa megijedve a bradycardiától ezt mellékhatásnak véelve leállítja a kezelést (46/perc alatti bradycardia számít a határnak).
- Béta-blokkoló egyszerre történő elhagyása rebound effektus révén vérnyomásemelkedést, kiugrást okozhat, ennek révén ischaemiás szívbetegségben angina pectorist. Ezért a béta-blokkoló fokozatos elhagyása, gyakoribb vérnyomásmérések szükségesek, esetleg a kombinált szerek adagját emelni vagy egyéb antihipertenzívum hozzáadása javasolt.
- Béta-blokkolóról béta-blokkolóra történő váltáskor, amennyiben az új szer dózisa vagy hatás-

erőssége kisebb a réginél, vérnyomásemelkedés léphet fel (ekvivalens dózisok figyelembevétele szükséges).

- Időseknek monoterápiában adott non-ISA béta-blokkoló nem hatékony (béta-receptor alulreguláltság miatt).
- Béta-blokkoló előkezelés után adott ACE-gátló kisebb antihipertenzív hatást mutathat.
- Az originális szeréről a kezelőorvos által még nem ismert hatású generikumra történő váltás után nem megfelelő antihipertenzív hatás lehetséges, mert bizonyos esetekben a generikum antihipertenzív hatása nem éri el az originálisét.

Mellékhatások figyelmen kívül hagyása

- Erectilis diszfunkció leggyakoribb: propranolol, metoprolol, bisoprolol.
- Végtaghidegség: propranolol, pindolol, metoprolol.
- Hörgőspasmus: propranolol, metoprolol (100 mg felett), bisoprolol (10 mg felett).
- Rémálom: metoprolol.
- Szedatív hatás: propranolol.
- Fáradékonyság: propranolol, metoprolol.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 19, 20, 21, 22, 23}

Angiotenzin II receptor-blokkolók

Az antihipertenzív hatáson túli egyéb kedvező hatások

Losartan: csökkenti az erectilis diszfunkciót, valamint a kognitív diszfunkció romlását. Uricosuriás hatású. Gátolja a diabeteses nephropathia progresszióját. Stroke prevenciója. Izolált systolés hipertóniában a myocardialis infarctus, stroke okozta halálozás csökkentése.

Valsartan: csökkenti az erectilis diszfunkciót.

Irbesartan: diabeteses nephropathiában progresszió gátlása.

Eprosartan: igen jelentősen csökkenti a szimpatikus tónust.

Telmisartan: inzulinérzékenység fokozása, hosszú hatástartam.

Candesartan igen hosszú hatás. Csökkenti a kognitív diszfunkció romlását.

A szerző gyakorlatából:

- Az ARB-k és ACE-gátlók egyformán jók antihipertenzív hatásban és a szövődmények megelőzésében. Az ARB-k választása mellett szól a kevesebb mellékhatás (nincs köhögés és angioedema, mint az ACE-gátlóknál), ezért a betegek terápián maradása, adherenciája jobb.
- A vérnyomáscsökkentő teljes hatás kibontakozásához minimum egy, de gyakran két hét is szükséges, ezért nem szabad elfogadni 1-2 hét után a beteg kezelést hatástalannak nyilvánító véleményét („nem csökken, sőt emelkedett a vérnyomásom”) és ennek alapján más szerre átváltani.

- Losartan és Valsartan – megfelelő dózisban – egyformán hatékony (az originálisak hatékonyabbak, mint a generikusak).
- 4 mg perindoprilhoz vagy 20 mg enalaprilhoz hasonló hatékonyságú: 50 mg losartan, vagy 80 mg valsartan, vagy 150 mg irbesartan, vagy 40 mg telmisartan.
- Kronofarmakoterápiás adagolása nondipper típusú hipertóniában (reggel és este) hatékonyabb, mint a napi egyszeri reggeli adag. Általában, a vérnyomás súlyosságától, típusától függően, reggel nagyobb este kisebb adag: losartan reggel 50 vagy 100 mg, este 25 mg vagy 50 mg, Valsartan reggel 80 mg, vagy 160 mg, este 40 mg vagy 80 mg.
- Aluldozírozottság: általában Losartan 25–50 mg nem elegendő, leggyakrabban 100–150 mg szükséges, igen obes betegeknek 2x100 mg is adható Valsartanból 40–80 mg nem elegendő, 160–320 mg szükséges, adható. Nem észlelünk érdemi mellékhatást.
- Irbesartan, telmisartan, candesartan maximális adagja kevésbé hatékonyak tűnik fentieknél, különösen bizonyos generikumok.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17, 18}

ACE-gátlók

Captoprilhoz viszonyítva:

Enalapril azonos hatékonyságú a captopril 1/5 adagjában.

Enalapril és ramipril: egyformán hatásos.

Perindopril hatékonyabb a captopril 1/10 adagjában.

Ramipril és lisinopril: ramipril hatékonyabb a lisinopril 1/4 adagjában.

ACE-gátlók: alkalmazásának gyakorisága (mely részben hatékonyságukat is tükrözi) szerinti, csökkenő sorrendben), legelől a leggyakrabban alkalmazottak, a leghatékonyabbak: perindopril, ramipril, monopril, trandorapril, enalapril, quinapril, fosinopril, benazepril, cilazapril, captopril.

Ca-csatorna-blokkolókhöz viszonyítva: azonos hatékonyság, de a Ca-antagonistáknál a dózis-hatás összefüggés lineáris.

Thiazid diuretikumokhoz viszonyítva: az ACE-gátlók kis mértékben hatékonyabbak.

A szerző gyakorlati megfigyelései

- Az ACE-gátlóknak (különösen a generikusoknak) több a mellékhatásuk (köhögés, angioedema) ezért a betegek terápián maradása, adherenciája rosszabb, mint az ARB-k esetében (amelyek antihipertenzív hatásban és a szövődmények megelőzésében ugyanolyan hatékonyak).
- Kronofarmakoterápiás adagolás szerint, nondipper típusú hipertóniában az ACE-gátlók kétszer adva (reggel és este, vagy csak este) normalizálja a nondipper hipertóniát.

- Az esti adagot a reggeli bevétel után 12 órával javasolt bevenni, nem pedig lefekvéskor.
- A generikus perindopril-arginin és a perindopril-tozilát kevésbé hatékony, mint az originális perindopril-terc-butil-amin.
- Enalapril hatékony, de általában, aluldozírozott, 5–10 mg nem elegendő, napi akár 40–60 mg-ig érdemes emelni.
- Lisinopril és spirapril nem olyan hatékony, mint a perindopril vagy az enalapril és a ramipril.
- Ramipril 2,5 mg kevésbé hatékony, 5–7,5 mg szükséges.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17, 18}

Diuretikumok

Szemponatok a thiazidok és a thiazidszerű diuretikumok alkalmazásához a legújabb irodalmi adatok alapján

- A hydrochlorothiazid nagyobb adagban (25 mg és felette) emeli a vércukor és koleszterinszintet. Ilyen adagban első szerként történő adása vagy kombináció tagjaként nem ajánlható biztonsági és hatékonysági szempontok alapján (elektrolitzavarok és metabolikus eltérések, ED).
- A thiazidszerűek közül a legkedvezőbb az indapamid: a retard készítményei egyenletes, tartós hatást adnak (nincs gyakori vizeleti inger), mellékhatásprofilja a legkedvezőbb, anyagcsere-semleges (nem emeli a szérumkoleszterint és a vércukrot), vazodilatátor hatású.
- Hypertoniás betegek cardiovascularis szövődményeinek, a mortalitásnak a csökkentésére a thiazidszerű diuretikumok (indapamid, chlorthalidon) eredményesebbek, mint a thiazidok, különösen a hydrochlorothiazid.

A szerző gyakorlatából

- Fiatalférfibetegek ED-ja háttérben gyakran a thiazid vagy a spironolacton áll.
- Idős betegeknél a fix kombinációjú készítményeket emelve (megduplázva) a diuretikus öszszetevő emelése következtében leggyakrabban hyponatraemia, esetleg hypokalaemia-hypomagnesemia léphet fel. Hypokalaemiára az EKG-n a frekvenciával korrigált, relatív QT-megnyúlás utalhat – ami jobban utal az intracelluláris szívizom káliumszintjére, mint a laboratóriumi szérumkáliumszint –, és gyakran kamrai ES jelentkezhet, melynek „gyógyítása” a diuretikum csökkentése, illetve elhagyása mellett a kálium, magnézium pótlása.
- Idős betegeknél a káliumspóroló diuretikum és a csökkent veseműködés relatív hyperkalaemiát okoz.
- Idősekben gyakran elmarad a diuretikus kezelés melletti elektrolit (Mg is!) és vesefunkció kontroll.
- Az Amilorid comp és Amilozid B kombinációkban az amiloridon kívül jelentős (50 mg) hydrochlorothiazid is van, kedvezőtlen metabolikus

mellékhatásokkal, ezért ezek nem javasoltak a hypertonia kezelésére.

- Gyakori a többfajta diuretikum (thiazid, hydrochlorothiazid, thiazidszerű-indapamid) és kacsdiuretikum (például furosemid) együttes adása hypertoniában. Amennyiben a betegnek nincs szívelégtelenségre utaló tünete, klinikai jele, echokardiográfiával jó systolés balkamra-funkciója van, nem indokolt a furosemid-kezelés. Ugyanakkor közismert, hogy a furosemid antihipertenzív szerként rövid hatású, melynek adása hypertoniás krízisben ajánlott.
- Gyakori a helytelenül, monoterápiában adott aldosteron-antagonista.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Alfa₁-adrenerg receptor-blokkolók

Legjelentősebb interakciói:

sildenafil, vardenafil, tadalafil: potenciálódó hypotenzív hatások.

A szerző gyakorlatából:

- Monoterápiában nem mindig kellően hatékonyak.
- Időseknél gyakoribb az orthostaticus hypotonia.
- Leghatékonyabb és legjobban tolerálható a doxozosin GITS.
- Doxozosin 2× adva (reggel és este) hatékony
- Bizonyos prazosin készítmények hatása pár hónap múlva csökken.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Ca-csatorna-blokkolók

Általános ajánlás a Ca-csatorna-blokkolók alkalmazására hypertoniában

Dihidropiridin (DHP) típusúak:

- Az 1. generációból a rövid hatásúak (nifedipin) sürgősségi ellátásra coronaria betegekben nem javasoltak (tachycardizáló, proischaemiás hatásuk miatt).
- A 2. generációból az elnyújtott hatásúak javasoltak: felodipin, isradipin SRO, nisoldipin, nitrendipin.
- A 3. generációsok teljes hatásának beállta 7–10 nap: amlodipin, lacidipin, nifedipin GITS.
- Pangásos szívelégtelenségben, NYHA III., IV. fokozatban csak amlodipin vagy lercanidipin vagy felodipin adható.

Fenilalkilamin típusúak:

- *Verapamil:* ischaemiás szívbetegséggel társult hypertoniában (angina pectoris, Prinzmetal-angina, pitvari és kamrai ritmuszavarok-kivéve szívelégtelenség), béta-blokkoló ellenjavallatakor, postinfarctusos szakban ajánlott.
- *Benzotiazepin típusú.*
- *Diltiazem:* ischaemiás szívbetegségben, pitvari ritmuszavarokban javasolt.

A szerző gyakorlatából

- Gyakran alkalmaznak a hipertonia tartós kezelésére I. generációs nifedipin készítményeket, ami ma már nem indokolt, kivéve a terhességet és a primer pulmonalis hipertóniát.
- Nifedipin (spray formában) hipertenzív krízisben hatékony, de – ellentétben a captoprillal – ischaemiát provokálható hatása miatt csak akkor adható, ha nincs coronariabetegség.
- Leghatékonyabb antihipertenzív hatású az amlodipin, ma már főként ez javasolt, ezután a lercanidipin, a felodipin és a lacidipin. Kevésbé hatásos antihipertenzívum az isradipin, verapamil, diltiazem.
- Gyakori a célértéken túli adag (pl. amlodipin 2×10 mg). Hatékonysága nem nő, viszont gyakoribb lesz mellékhatása, a lábdagadás.
- Kronofarmakoterápiás elvek alapján (egyenletes 24 órás hatás) nincs haszna a Ca-antagonisták kétszeri (reggel és esti) adásának, reggel adandóak. Az esti adása bizonyos esetben csökkentheti a lábdagadás mellékhatást.
- Verapamil nagy dózisa monoterápiában (240–360 mg/nap) a hatékony antihipertenzív hatású, de a mellékhatások (székrekedés, szívelégtelenség, AV vezetési zavar) gyakoribbak.
- A fix kombinációkat emelve megnövekedik a mellékhatások gyakorisága, különösen amlodipin esetében a lábdagadás.
- A lábdagadás mellékhatás terápiaja nem a diuretikum, hanem a szer elhagyása vagy csökkentése, vagy másra váltása: pl. amlodipinről felodipinre vagy lercanidipinre.
- Bizonyos amlodipin generikumok mellékhatása (lábdagadás) gyakoribb, mint az originálisé.
- Lercanidipin lábdagadást okozó mellékhatása csekélyebb az amlodipinénél, de antihipertenzív hatása is az.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16, 17}

Direkt vazodilatátorok a hipertonia kezelésében

Elsősorban sürgősségi állapotban indikáltak (diazoxid, dihidralazin), illetve más terápiára nem reagáló hipertóniában, megfelelő monitorozás és kontroll mellett. Kizárandók az abszolút kontraindikációk: phaeochromocytoma, aortastenosis, mitralis stenosis.

Centrális támadáspontú antihipertenzív szerek

Imidazolin I-1 receptor-agonista

Rilmenidin javallata a diabetes mellitus, metabolikus szindróma. Fő kontraindikációja a II-III. fokú AV-blokk.

Centrális alfa₂-receptor-agonisták:

Metildopa, guanfacin, moxonidin: Indikáltak enyhe hipertóniában monoterápiaként. Közepesen súlyos hipertóniában kombináció tagjaiként. Kontraindikáltak II-III. fokú AV-blokk, depresszió, májbetegség fennál-

lása eseteiben. Kedvezőtlen interakció van a MAO-bénítőkkel: hipertenzív krízis. Haloperidollal: centrális toxikus hatás (dementia, parkinsonismus). Különösen előnyösek obesitas, diabetes mellitus esetében: nincs kedvezőtlen anyagcserehatásuk, a fizikai teljesítőképességet sem befolyásolják. A metildopa terhességben adható (más indikációban a mellékhatások miatt nem javasolt): 500–1500 mg/nap.

A szerző gyakorlatából

- Monoterápiában kevésbé hatásosak, kombinációként előnyösek.
- Rilmenidin – kombináció tagjaként – különösen előnyös, esti adásban is.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Terápiarezisztens hipertonia

Terápiarezisztencia meghatározása

Valódi elsődleges terápiarezisztens hipertóniáról beszélünk, ha legalább hármas gyógyszer-kombináció (közülük egyik diuretikum) megfelelő ideig, megfelelő mennyiségben adva sem eredményez célértéket.

Látszólagos (pseudo) a rezisztencia fehérvérnyelenség és hipertonia esetén, vagy akkor, ha a beteg együttműködése rossz, illetve a gyógyszeradagolás nem megfelelő.

Másodlagos terápiarezisztenciáról beszélünk, ha a terápiarezisztencia egy másik tényezőtől függően jön létre: szekunder hipertóniák: renalis, endokrin stb.

A hipertóniát kísérő állapotok, társbetegségek: alkoholfogyasztás, alvási apnoe szindróma, dohányzás, obesitas, krónikus ízületi fájdalmak, depresszió, pánikbetegség.

A valódi terápiarezisztencia kezelése

- A kezelés optimalizálása, különböző hatásmechanizmusú készítmények kombinálása.
- Hypervolaemiával járó állapotokban: túlzott folyadék-NaCl-bevitel csökkentése. Thiazid diuretikumok, ha nem hatékonyak akkor csúcsdiuretikum (furosemid) naponta többször adva.
- Aldoszteronantagonisták kiegészítő adása.
- Direkt vazodilatátorok, centrális hatású szerek.
- Kronofarmakoterápia: reggeli és esti adagolás az egyszeri helyett.

Nem gyógyszeres eljárások

Renalis szimpatikus idegek ablatiója percutan katéteres módszerrel. Carotis sinus elektromos stimulációja.

A látszólagos (pseudo) terápiarezisztencia kezelése

Betegtájékoztató, oktatás, nevelés

A gyógyszerek fő hatásának és mellékhatásainak ismertetése, a kezelés önkényes elhagyásának veszélyei-

re való felhívás. Életmódbeli változtatások szükségessége, az életminőséggel kapcsolatos kilátások vázlatos ismertetése.

Másodlagos terápiarezisztencia kezelése

A terápiarezisztenciát okozó tényezők megszüntetése, a szekunder hipertóniát okozó betegség oki kezelése szükséges.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24, 25}

Irodalom

1. **Farsang Cs, Járjai Z (szerk.):** A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. Hypertonia és nephrologia 2018; **22(Suppl. 5):** S1-S36.
2. **Williams B, Mancía G, Spiering W és mtsai:** ESC Scientific Document Group: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J 2018; **39:** 3021-3104.
3. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS és mtsai:** 2017 ACC/AHA/ApA/ABC/ACpM/ AGS/ AphA/ASH/ ASpC/nMA/ pCnA Guideline for the prevention, detection, Evaluation, and Management of High Blood pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Clinical practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; **71:** 2199-2269.
4. **Unger T, Borghi C, Charchar F és mtsai:** 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; **75:** 1334-1357.
5. **Farsang Cs (szerk.):** Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve. Budapest, Medintel, 2013.
6. **Szauder I:** Kardiológia és hipertológia gyakorló orvosoknak. Gyakorló Orvos Könyvtára. Budapest, Medicina, 2017.
7. **Szauder I:** Hypertonia. Diagnosztika és terápia tömören. Budapest, Medicina, 2021.
8. **Aszalós Z, Barsi P, Vitrai M és mtsai:** Hypertension and clusters of risk factors in different stroke subtypes (an analysis of Hungarian patients via Budapest Stroke Data Bank). J Hum Hypertens 2002; **16:** 495-500.
9. **Kiss I, Paksy A, Kékes E, Kerkovits L:** A hypertóniás betegek cardiovasculariskockázat-függő hatékony terápiaja a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján. Hypertonia és Nephrologia 2017; **21(Suppl. 1)** S11-18.
10. **Shimbo D, Bowling CB, Levitan EB és mtsai:** Short-Term Risk of Serious Fall Injuries in Older Adults Initiating and Intensifying Treatment With Antihypertensive Medication. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.2016; **9(3):** 222-9.
11. **Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M és mtsai:** Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2020; **41:** 4565-4576.
12. **Burnier, M, Kreutz, R, Narkiewicz, K és mtsai:** Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? Journal of Hypertension 2020; **38:** 1396-1406
13. **Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M és mtsai:** Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. Blood Press 2020; **29:** 135-136.
14. **Szauder I:** A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. Hypert és Nephro 2012; **16:** 10-15.
15. **Szauder I, Csajági E, Major Z, Pavlik G:** Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan. Kidney Blood Press Res 2015; **40:** 374-385.
16. **Szauder I:** A hipertónia kronofarmakoterápiája. Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. Magyar Belorv Arch 2019; **72:** 263-271.
17. **Szauder I:** Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este? Hypert és Nephro 2021; **25:** 62-68.
18. **Légrády P:** Egytablettás fix kombinációk napi kétszeri alkalmazása a hipertonia kezelésében. Hypert és Nephro 2022; **26(03.)** doi. org/10.33668/HN.26.018.
19. **De Caterina AR, Leone AM:** The role of beta-blockers as first-line therapy in hypertension. Curr Atheroscler Rep 2011; **13:** 147-53.
20. **DiNicolantonio JJ, Fares HF, Asfandiyar K, és mtsai:** β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. Open Heart 2015; **2:** e000230.
21. **Kumar J:** Therapeutic Role of Betablockers in Hypertension. A Pragmatic Reappraisal. Hypertens J 2016; **2:** 80-85.
22. **Szauder I:** A béta-receptor-blokkoló monoterápia hatékonysága hipertóniában. A gyakorlat és az irányelvek ellentmondása. Magyar Belorv Arch 2017; **70:** 311-318.
23. **Szauder I:** Mikor ne adjunk béta-blokkolót hipertóniában? Card Hung 2016; **46:** 64-65.
24. **Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P:** Terápiarezisztens hipertónia a klinikai gyakorlatban. Hypert és Nephro 2016; **20:** 160-163.
25. **Szauder I:** Miért van annyi alulkontrollált hipertónia? Terápiarezisztencia? Okok és megoldások. Magyar Belorv Arch 2017; **2:** 92-97.

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly
Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ
1015 Budapest, Ostrom u. 27.
e-mail: drszauderipoly@gmail.com

MICROVASCULARIS ANGINA – CORONARIABETEGSÉG A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Kísér – nagy probléma

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Anginás betegekben a koronarográfiák 60–70%-ában az ischaemia obstruktív coronariabetegség és más szívbetegség hiányában (INOCA) áll fenn, aminek oka microvascularis diszfunkció (CMD), microvascularis koszorúér-betegség (CMVD) lehet. Ez a korábbi nézettel ellentétben nem jóindulatú, kezeletlenül éppoly, különösen nőkben gyakoribb súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szívelégtelenség) vezethet, mint az obstruktív coronariabetegség. Tekintettel arra, hogy felismerése-kezelése a magyar orvosi gyakorlatban (is) jelentősen alulreprezentált, az alábbiakban részletesen ismertetjük az CMVD különböző formáinak korszerű invazív és noninvazív differenciáldiagnózisát és kezelését, különös tekintettel – gyakorisága miatt – a magas vérnyomás által kiváltott formára és a nők koszorúér-betegségére.

Kulcsszavak: microvascularis diszfunkció, INOCA, microvascularis angina pectoris microvascularis coronaria-betegség, hipertenzív szívbetegség, nők ischaemiás szívbetegsége

**Szauder I: MICROVASCULAR ANGINA – CORONARY DISEASE IN THE CLINICAL PRACTICE.
Small vessel – big problem**

SUMMARY: In patients with angina, the ischemia in the absence of obstructive coronary disease and other heart disease (INOCA) in 60-70% of coronarographies may be due to microvascular dysfunction (CVMD) coronary microvascular artery disease (CMVD). Contrary to previous views, this can lead to non-benign, and – if untreated – just as serious complications (heart attack, heart failure) as obstructive coronary heart disease, more commonly in women. Since the recognition-treatment of CMVD is significantly underrepresented in Hungarian medical practice (too) the advanced invasive and noninvasive differential diagnosis and treatment of various forms of CMVD are described in detail below. In particular, due to its frequency, the form of hypertension and coronary heart disease in women.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, INOCA, microvascular angina, coronary microvascular heart disease, hypertensive heart disease, female coronary heart disease.

Magy Belorv Arch 2022; 75: 231–258.

A coronariabetegség az általános orvosi szóhasználatban hagyományosan az epicardialis erek érintettségét jelenti. Mivel alig ismeretes, kevés szó esik a microvascularis diszfunkcióról és következményéről a microvascularis angina-coronariabetegségről.

A kórkép jelentőségére utal, hogy az anginás betegeknek a koronarográfiák mintegy 60–70%-ában nem mutatható ki obstruktív koszorúér-betegség, ezért a Percutan Kardiovaszkuláris Beavatkozások Európai Társasága (EAPCI) 2020-ban kiadott konszenzus dokumentumában kiemelte a nem obstruktív koszorúerekkel járó ischaemia (INOCA) fontosságát.^{1,2} Hangsúlyozza, hogy a korábbi nézettel ellentétben nem jóindulatú, kezeletlenül éppoly – különösen nőkben gyakoribb – súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szív-

elégtelenség) vezethet, mint az obstruktív coronariabetegség.

Gyakorisága és jelentősége ellenére az európaihoz hasonlóan a magyar szakirodalomban és a klinikai gyakorlatban is méltánytalanul alulreprezentált, különösen, mint a hypertonia kardiális szövődményeit kifejező új entitás a hipertenzív szívbetegség egyik, kevésbé ismert megnyilvánulásaként.

A hazai betegek koronarográfiájának mintegy 50%-ában a zárójelentésben csupán a negatív lelet szerepel, hiányzik a microvascularis coronariabetegség (CMVD) felvetése, illetve nem történnek meg az erre irányuló, ezt megerősítő invazív indexek és a noninvazív vizsgálatok, valamint a megfelelő terápia kijelölése, indikálása. Így a témában kevésbé járatos kardiológus vagy

kezelőorvos a negatív koronarográfia láttán nem kezeli-követi megfelelően a MVD-s betegeket, ezért, mint azt az EAPCI ajánlás írja: „a klinikusok tájékoztatlan-ságának csökkentése szükséges, ezzel lehetne megszüntetni az INOCA terápiais nihilizmusát”.²

Az invazív és a noninvazív kardiológiai képalkotó eljárások fejlődésével a coronariaáramlás, a szívizom vérellátásának mérése lehetővé vált a jellemző indexek meghatározásával. Egyezőség-különbözőségük alapján a coronariabetegségek differenciálhatóak: az obstruktív és a nonobstruktív forma (INOCA), valamint kijelölhető az az ischaemiáért felelős coronaria, amelyknél a revaszkularizáció indikált. Mindez lehetővé teszi a microvascularis coronaria diszfunkció (CMD) felismerését, és a microvascularis angina (MVA), microvascularis coronariabetegség (CMVD) diagnosztizálását is. Megjegyzendő, hogy a MVA-CMVD heterogén betegcsoportokat foglal magában, a microvascularis diszfunkció különböző patogenetikai és patofiziológiai mechanizmusaival, a tünetek széles spektrumával, eltérő klinikai következményekkel, ezért eltérő diagnosztikai és terápiais megközelítésekre van szükségük.

Az írás célja a klinikusok tájékoztatása a legújabb szakirodalmi adatok összefoglalásával, a szerző könyve alapján.⁴ Elméleti bevezetés után – hangsúlyozva a hypertonia, hypertenzív szívbetegség leggyakoribb oki szerepét – ismerteti a diagnózisra alkalmas invazív, noninvazív eljárásokat, indexek mérését, alkalmazását,

egyezősük-különbözőségük alapján a coronariabetegségek – obstruktív, nonobstruktív microvascularis, vasospasticus – differenciáldiagnosztikáját. A microvasculatura elsődleges betegsége (myocardialis és coronariabetegség nélküli forma- INOCA) után röviden bemutatja a másodlagos formákat, az egyéb betegségekben kialakulható kórformákat: cardiomyopathiák, (DCM, HCM, tako-tsubo) aortastenosis, coronaria allograft vasculopathia, amyloidosis, sarcoidosis, Anderson–Fabry-kór. Kitér a kevésbé ismert formákra: az obstruktív coronariabetegségeknel kialakulható CMVD mellett ismerteti az iatrogen formákat: a revaszkularizációk (PCI, szívsebészeti beavatkozások) után létrejövő CMD-t.

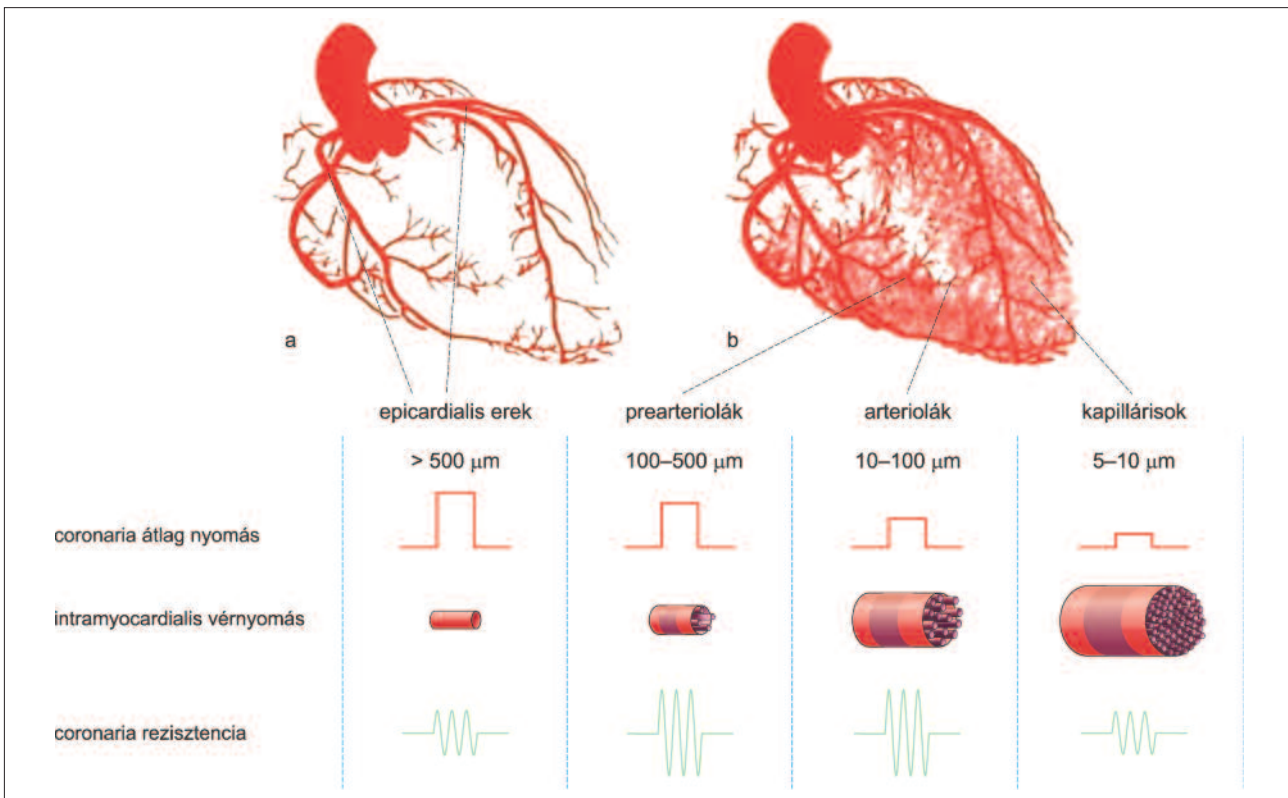
Mint minden más betegségre, erre is igaz: a rendelkezésre álló irányelvek mellett a gyakorlat próbája dönti el orvosi tevékenységünk sikerességét.

A coronaria keringés funkcionális anatómiája

Epicardialis koszorúerek: kis ellenállásúak, tágulékonyak, systole alatt megnövekedett vértartalmukkal, rugalmasságukkal elasztikus energiát tárolnak. Átmérőjük néhány mm, az átlagos átmérő férfiaknál $2,88 \pm 0,37$ mm, nőknél $2,86 \pm 0,37$, koronarográfiával jól láthatóak.

Microvascularis coronariák: a prearteriolák és az arteriolák.

Prearteriolák: a proximalisak felelősek az áramlás



1. ábra. a: epicardialis coronariák, b: a teljes coronaria rendszer a microvascularis erekkel

változásáért, míg a distalisak a nyomásváltozásokért. A perfúzió-nyomásváltozásokkor megfelelő tónusváltozásokkal tartják fenn az áramlást.

Arteriólák: distalisan helyezkednek el, itt jelentős a nyomáscsökkenés. Tónusukat a myocardium metabolitjai befolyásolják. Átmérőjük kisebb, mint 100 µm (1. ábra).

Kapillárisok: 10 µm-nél kisebb átmérőjűek, az artériás és a vénás rendszer közötti számos anastomosisal. Az artériás oxigén tenzió csökkenéséhez a szívizom igen nagyszámú kapilláris kinyitásával és az interkapilláris távolság csökkentésével alkalmazkodik.

Venulák: átmérőjük általában 10–50 µm közötti, felveszik és továbbítják a kapilláris szinten dezoxigenizált és anyagcseretermékeket tartalmazó vért.

Arteriovenosus anastomosis – shunt. A kollaterális erek szerepe és jelentősége: krónikus szívbetegségek vagy regionális ischaemiás károsodások esetén a szívizom perfúziójának megőrzésében az arteriovenosus anastomosis-shunt a keringést kompenzáló kommunikáció lehetőségét biztosítja. Ez a kollaterális keringés közvetlenül kapcsolja össze az artériákat vagy arteriálákat a vénákkal vagy venulákkal, megkerülve a kapilláris ágyat.^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

A szívizom vérellátása, különös tekintettel a microvascularis coronariakeringésre

A szívizom vérellátását, a coronariakeringést befolyásoló nyomásviszonyok

Intravascularis nyomási tényezők

A koszorúér vérátáramlás arányos a coronariaágyra ne-

hezető nyomással, ami a különféle ér-rezisztenciák arányában oszlik el. Az aortától a sinus coronariusig a microvasculaturában kifejezetten jelentős a nyomáscsökkenés. A szív ciklus hatásaiként systoleben nincs coronariaáramlás, sőt visszaáramlás is lehetséges, különösen a kis epicardialis arteriákban, míg a diastoleben jelentős áramlás van.

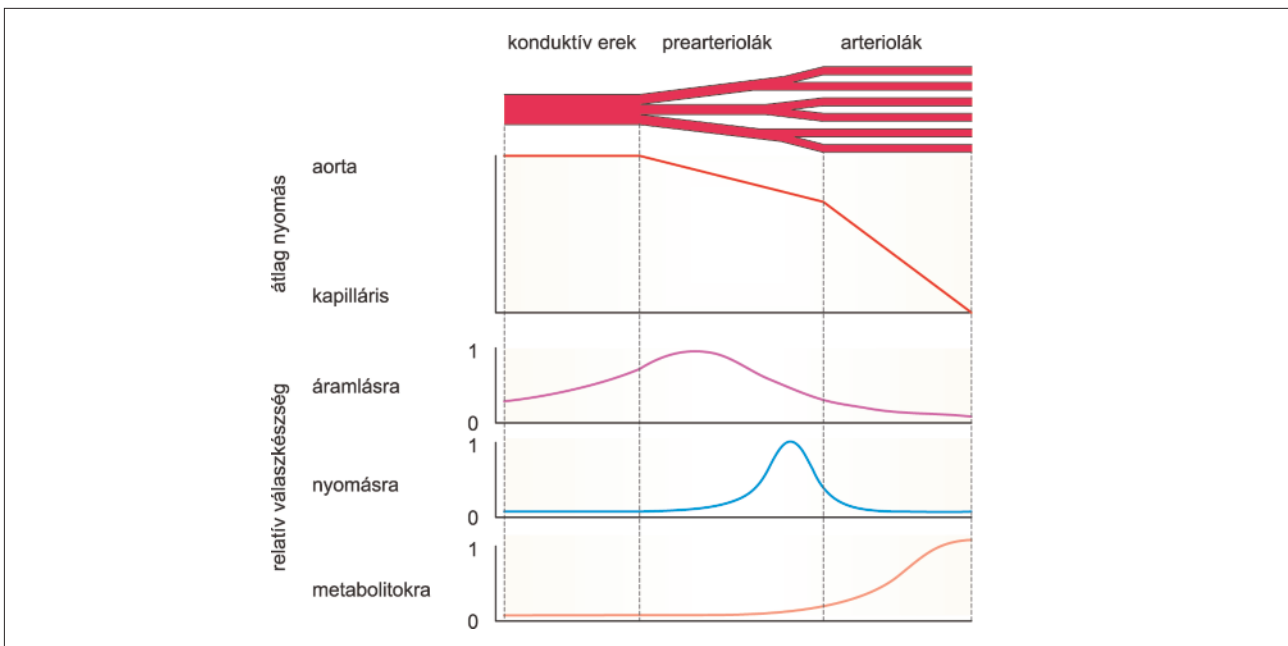
Az extravascularis systolés kompresszió:

Intracavitalis bal kamrai nyomás, ami közvetlenül hat az endocardiumra, de csekély mértékben az epicardiumra.

Intramyocardialis nyomás: a systole alatt létrejövő subepicardiumtól a subendocardiumig terjedő nyomásnövekedés, amely a subendocardialis erek szűkületét akár elzáródását okozza. A falfeszülés növelésével jobban emeli a subendocardium myocardium oxigénigényét, mint az epicardialis réteget, a csökkent perfúzióra érzékenyebb endocardium korábban károsodik, mint az epicardium. A coronariaátáramlást befolyásoló áramlási és nyomásviszonyokat a 2. ábra szemlélteti.^{2, 3, 4, 5, 7, 8}

A myocardium oxigénfogyasztását meghatározó tényezők:

- Az endothel által termelt autacoidok: nitrogén-oxid más néven nitrogén-monoxid (NO, prosztaglandinok, endotheliumból származó (endotheliumdependens) hiperpolarizáló faktor (EDHF), endothelin.
- Az adventitia által termeltek: hisztamin, kininek, leukotriének.
- A keringő thrombocytákból kibocsátottak: tromboxan A₂, szerotonin.



2. ábra. A coronariák nyomásviszonyai és válaszkészsége az áramlásra, nyomásra és metabolitokra (Crea et al.⁸ után)

- A szívfrekvencia kétszeres emelkedése az O₂ fogyasztást is megkétszerezi.
- A szív elő- és utóterhelésének (preload és afterload) a fokozódása jelentősen növeli az O₂ fogyasztást.
- Aortanyomás: 75-ről 175 Hgmm-ra emelkedése kétszeres O₂ fogyasztást jelent.
- Myocardium inotrop állapotának a fokozódása pl. a postextrasystolés potenciálás megduplázza a szívízom oxigénfogyasztását.

A megváltozott áramlás hatása

Nyíróerő: az érfalra hat, arányos a véráramlás sebességével és a viszkozitásával. A magas vagy alacsony nyíróerő károsíthatja a vérelemek és az endothelium közötti interakciót. Flow (áramlás) mediálta dilatáció jön létre a csökkent perfúziós nyomás következtében a proximális prearteriolában a distalis prearteriolák tágulása során, valamint az arteriolák dilatációja válaszul a szívízom megnövekedett oxigénfogyasztására – szívízom-ischemiára.

Áramlás (Flow) mediálta dilatáció: endotheldependens: az endothelsejtekből a megnövekedett érfali nyíróerőre válaszul kibocsátott NO és EDHF, prosztaciklin okozzák.^{2, 3, 4, 6, 8, 9, 10}

Autoreguláció: válasz a perfúziós nyomás változására

Amennyiben a metabolikus körülmények nem változnak, a coronaria perfúziós nyomásváltozások ellenére a coronaria véráramlás állandó mértékű maradhat a coronaria vasculatura intrinsic eredetű működése révén, ezt a mechanizmust nevezik autoregulációnak.

Az autoreguláció a distalis prearteriolák myogen válasza a nyomásváltozás okozta falfeszülés változásaira: tágulnak a perfúziós nyomás csökkenésére és szűkülnek annak emelkedésére, ez a válasz független az endotheli-umtól és kifejezettebb a subepicardialis, mint a subendocardialis rétegben. A perfúziós nyomás növekedés okozta falfeszülést ugyanis a vascularis simaizom sejtek mintegy szenzorként érzékelve, a membrán depolarizációja jön létre (az extracellularis mátrix-integrin interakciója révén), amely jelként működik a nonspecifikus kation csatornák (Na és Ca beáramlás) megnyitására, de ezekben a folyamatokban egyéb, még nem tisztázott mechanizmusok is szerepet játszanak.^{2, 3, 4, 8, 10, 11}

Metabolikus reguláció: válasz a myocardialis oxigénfogyasztásának változására

A myocardium oxigénfogyasztásának változására, hypoxiára a coronariakeringés komplex és integrált microvascularis reakcióval válaszol: az autoreguláció mellett a myocardium metabolitok az arteriolák dilatációja által csökkentik a prearteriolák rezisztenciáját és nyomását, amely viszont a myogen hatások révén indukálja az erek dilatációját.

A myocardium normális működését biztosító energiatermelés az oxidatív foszforilációtól függ, a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus (citromsavciklus) általi dekarboxiláció révén az oxigénfelhasználáskor szén-dioxid keletkezik, mely az arteriolákra vazodilatatív hatású.

Tekintetbe véve azonban, hogy a hypoxia létrejöttében számos patológiai feltétel, tényező játszik szerepet (amelyek révén különböző mértékű, átmeneti, tartós vagy terhelésre kialakuló myocardialis ischaemia jöhet létre), nem lehet egyértelműen meghatározni, hogy a coronaria vascularis rezisztencia csökkenését az oxigéntenzio csökkenése önmagában, vagy a vazóaktív metabolitok (mint pl. adenzin, prosztaglandinok), általi reguláló hatásokban keresendők.^{2, 3, 4, 8, 10, 12}

Az endothel funkciója és jelentősége a CMVD-ben

Az endothelium egy aktív szerv, nemcsak egy barrier, ami kontrollálja a thrombosis és thrombolysis, a vérlemezke és leukocytaadhézió folyamatait, hanem a normális vascularis tónus fenntartásában is fontos szerepe van. A vascularis homeosztázis megbomlása, az endothel diszfunkció vazokonstriktációhoz, fokozott thrombosiskészséghez és az érfali simaizomsejtek proliferációjához vezethet. Ezek következményeként kóros állapotok alakulnak ki, mint a hypertonia betegség az atherosclerosis és a diabeteses érelváltozások.

Az endothel által termelt autacoidok

Nitrogén-monoxid (NO): más néven endotheliumból származó relaxációs faktor (endothelium derived relaxing factor – EDRF), az endothelialis sejtek bocsátják ki az intravazális nyomásváltozásra, a nyíróerők hatására. A NO-termelés és kibocsátás az endothelium-mediálta vazodilatáció (áramlásmediálta úgynevezett endotheldependens) legfontosabb mechanizmusa, ugyanakkor gátolja a thrombocyták adhézióját és aggregációját, a vascularis simaizomsejtek migrációját és proliferációját, valamint antiinflammatorikus hatású, egy biológiai barrieret is képez.

Endothelin: endothelium által termelt kontrakciós faktor (endothelium derived contracting factor-EDCF) játssza a fő szerepet a kardiovaszkuláris rendszerben létrejövő vazokonstriktációban.

Endotheldependens (endothelialis) hiperpolarizáló faktor (EDHF): vazodilatációt idéző elő, hatását a káliumcsatornákon keresztül fejti ki.^{2, 3, 4, 8, 10, 13, 14, 15}

Prostaglandinok

A prosztaciklinok hormonhatással rendelkező lipidmolekulák. A különböző szövetekben változatos hatásúak, hatásuk egyik szervben akár ellentétes is lehet egy másik szervben kifejtettel. A prosztaciklinek közül az erekre hatnak a prosztaciklinek és a tromboxanok. Az előbbieket a véredények falaiban képződnek, hatékony helyi értágítók, valamint a thrombocytáaggregáció akadályozásával gátolják a véralvadást és a vérrögképződést. A gyulladási folyamatokban is részt vesz-

nek. Ezzel szemben a thrombocytákban szintetizált tromboxanok vazokonstriktor hatásúak és elősegítik a thrombocytáaggregációt.^{2, 3, 4, 8, 10, 14, 16}

Az adventitia által termelt autacoidok

Hisztamin: neurotransmitter, amely részt vesz a szervezet immunválaszának kialakításában, illetve a gyulladási folyamatokban.

Kallikrein-kinin rendszer: a RAAS-al párhuzamosan működve bizonyos funkcióiban az angiotenzinogen II-vel és az aldosteronnal ellentétes hatású, elősegíti a vazodilatációt, a natriuretikus és az antitrophicus anyagok képződését.

Leukotriének: gyulladási mediátorok. Lipid szignállaként a termelő sejt számára (autokrin szignál) vagy a szomszédos sejtek számára (parakrin szignál), szabályozzák az immunválaszt. Termelődésüket általában hisztamin és prosztaglandinok termelése kíséri, amelyek gyulladási mediátorként is működnek.^{2, 3, 4, 8, 10, 17, 18}

A keringő thrombocytákból kibocsátott autacoidok

Tromboxan A₂: (TXA₂) az aktivált thrombocyták termelik a vérzéscsillapítás során. Protrombotikus tulajdonságokkal rendelkezik: serkenti az új thrombocyták aktiválódását, valamint növeli aggregációjukat, ugyanakkor szintén vazokonstriktor hatású.

Szerotonin: sok é ellentétes hatása van a szív- és érrendszerben. A szerotonerg rendszer rendellenességei fontos szerepet játszhatnak a szív- és érrendszeri betegségek, például a szisztémás magas vérnyomás, primer pulmonalis hipertónia és perifériás érbetegségek esetében.^{2, 3, 4, 8, 18, 19}

Adipocitokinek

A zsírszövet által kiválasztott biológiailag aktív anyagok A leptin fontos szerepet játszik az obesitással összefüggő multiplex atherogén folyamatok előidézésében, proliferatív, proinflammatorikus, prothrombotikus és prooxidáns hatása révén. A krónikus hyperleptinaemia a károsodott vazodilatáción és a megnövekedett vazokonstriktión révén emeli a vérnyomást (ebben szerepet játszik a rezisztin és az aktív A-leptin-apelin). Ezzel ellentétben az adiponektin, amely az obesitasban alulregulált, a cardiovascularis atherosclerotikus folyamatokban kardioprotektív, védő szereppel bír.^{2, 3, 4, 8, 20}

Az autonóm idegrendszeri szabályozás

Az autonóm idegrendszer a szívfrekvencia és a szív kontraktilis válaszát váltja ki, valamint a perifériás keringés is megváltozik. Fizikai terhelés alatt az adrenerg autonóm idegrendszer aktivitásának növekedése következtében a szívverésszám és a kontraktilitás is nő, ezáltal a szív több vért bocsát ki, növekszik a perctérfogat.

Szimpatikus idegrendszer: megnövekedett aktivitása a vérnyomás emelkedésének meghatározó tényező-

je. Mai tudásunk szerint a szimpatikus idegrendszer aktivációja játssza az egyik fő szerepet a hipertónia előidézésében és fenntartásában.

Alfa-adrenoreceptor vazokonstriktio: a szimpatikus idegrendszeri hatás aktiválódása következtében a szívfrekvencia és a szívizom kontraktilitása nő, mindkettő emeli a szívizom oxigénigényét és fogyasztását, mérsékelten, de általános kiterjedtséggel csökkenti a coronariaáramlást.

Béta-adrenerg vazodilatáció: amikor a szimpatikus aktivitás (noradrenalin) az alfa-adrenoreceptorokon vazokonstriktiót idéz elő, a közepes és nagy coronaria-kon a béta-adrenerg receptorok vazodilatációt hoznak létre, csökkentve ezzel a vascularis rezisztenciát, s növelve a vérátáramlást.

Paraszimpatikus aktivitás okozta vazodilatáció mediátora a NO, amely a carotis baroreceptoraira és a kemoreceptorokra hat.^{2, 3, 4, 8, 10, 21, 22}

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS)

A RAAS-t az artériás vérnyomás csökkenésével a vese perfúziójának csökkenése aktiválja: a vese kiválasztotta renin hatására az angiotenzinogénből kialakult angiotenzin I és II konstriktív hatásúak a rezisztencia erekre. Az aldoszteron, a vese nátriumreabszorpciót stimuláló hatású, a RAAS növeli a szimpatikus tónust, mitogen hatása kedvezőtlen sejthyperplasiát és hypertrophiát is indukálhat, ezáltal vazokonstriktiót okoz. Az úgynevezett keringő RAAS mellett fontos szerepe van a szöveti RAAS-nak is, valamint az endothelium termelte angiotenzinnek. A RAAS hatások szöveti fibrosishoz és sejthypertrophiához vezetnek, mely révén a cardiovascularis rendszer megfelelő részeinek károsodása alakulhat ki. A perifériás érellenállás változtatásával közvetlenül, az aldoszteron elválasztással közvetetten (az extracelluláris folyadékterek elektrolit/só-víz forgalmának változtatásával) járul hozzá a vérnyomás szabályozásához.

Hormonális szabályozás jelentősége

A perifériás rezisztencia fokozódásakor úgynevezett hátramenő károsodás (utóterhelés-afterload) jön létre a kamrákban, valamint a bal pitvarban is. A bal pitvar kitágul (ez korai jellemzője a hypertóniás szívbetegségnek is). A pitvar vagy kamra fal feszülése következtében a veséből az ANP, BNP (A és B típusú natriuretikus peptid), választódik ki, amelyek fiziológias körülmények között natriuretikus hormonnak működnek. A diastolés diszfunkció-szív-elégtelenség (HFpEF) felismerésére alkalmas az N-terminál proBNP-szint meghatározása.^{2, 3, 4, 8, 10, 23, 24, 25}

A myocardialis ischaemia – angina pectoris

Szívizom-ischaemia alakul ki, amikor a szívizom oxigénigényét a koszorúér-vérellátás nem tudja kielégíteni. Ilyenkor a szívizomsejtek aerob anyagcseréje anaerob irányba tolódik el, a mechanikai és az elektromos funkciók progresszív károsodásával. A myocardialis

ischaemia leggyakoribb klinikai megnyilvánulása az angina pectoris, amit a koszorúerekben és a szívizomban lévő szenzoros (afferens) idegvégződések kémiai és mechanikai ingerlése okoz. Az adozin lehet az anginás fájdalom fő kémiai közvetítője, ugyanis az ischaemia során az ATP adozinná bomlik le, amely az extracelluláris térbe történő diffundálás után okozza az anginás fájdalmat azáltal, hogy stimulálja a szív afferens idegvégződéseiben az A1 receptorokat.

A szívizom-ischaemiát okozhatja az epicardialis (konduktív) koszorúerek fix és/vagy dinamikus szűkülete, vagy a coronaria mikrocirkulációt alkotó microvascularis rezisztencia erek kóros állapota: konstriktiója vagy a vazodilatációjuk elmaradása, valamint – különböző okokból – a vér oxigénszállító képességének csökkenése. A myocardium oxigénigényét-fogyasztását meghatározó tényezők: szívfrekvencia (kétszeres emelkedése az O₂ fogyasztást is megduplázza), aortanyomás (75-ről 175 Hgmm-re emelkedése kétszeres O₂ fogyasztást jelent), preload növekedése.

A myocardialis ischaemia microvascularis coronariabetegségben

A myocardialis ischaemia kialakulásában különbségek vannak az epicardialis és a microvascularis eredetű perfúziós zavar-deficit következtében. Az epicardialis (konduktív) erek szűkületénél a csökkent perfúzió következtében a szívizom-ischaemia homogén módon oszlik el azokban a szívizomrészekben, amelyeket a szűk artéria perfundál a kontraktilis funkció károsodását okozva, amely szegmentális falmozgási zavar formájában mutatható ki, ebből lehet következtetni a stenotikus érszakaszra. Microvascularis eredet-elváltozá-

sok esetén a myocardialis ischaemia – ami többnyire a subendocardialis régióban fordul elő – csak kis myocardialis területeken lokalizálódik, foltosan, mintegy szigetszerűen oszlik el a myocardiumban. Részben ezért nem vezet kimutatható szegmentális kontraktilitási eltéréshez, részben azért nem, mert az ugyanezen területen lévő a normális kontraktilitású szívizomsejtek működése ezt elfedheti. A ritkán, foltosan elhelyezkedő szívizom ischaemiás gócok ischaemiás metabolitjainak a sinus coronariusban történő felszabadulása nem észlelhető, mivel a normál myocardialis területekről érkező nagyobb áramlásban felhígulnak (3. ábra). Ezek magyarázzák, hogy a MVA betegeknek a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott módszerek (EKG, echokardiográfia) segítségével általában nem lehet az ischaemiát kimutatni és objektív módon igazolni, ehhez speciális invazív mérések és/vagy noninvazív képalkotó eljárások szükségesek.^{1, 2, 3, 4, 26, 27, 28}

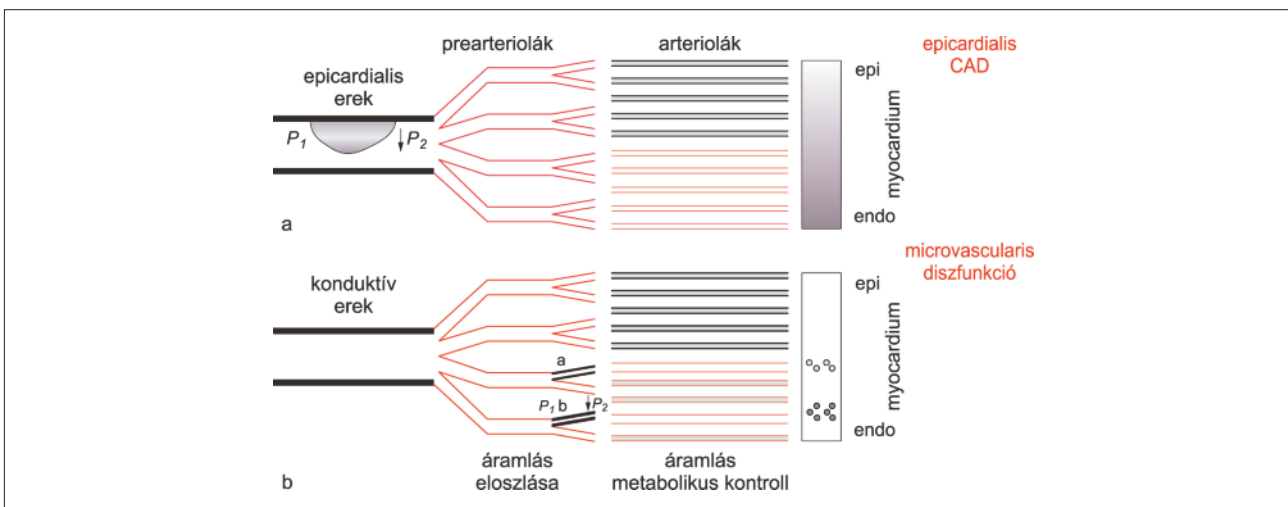
A coronaria microvascularis diszfunkció patomechanizmusa

A coronaria microvascularis diszfunkció patomechanizmusában a károsodott vazodilatációt és/vagy a megnövekedett vazokonstriktiót számos tényező okozhatja (4. ábra).

A microvaszkuláris diszfunkció – coronariabetegség (CMD-CMVD) patomechanizmusa

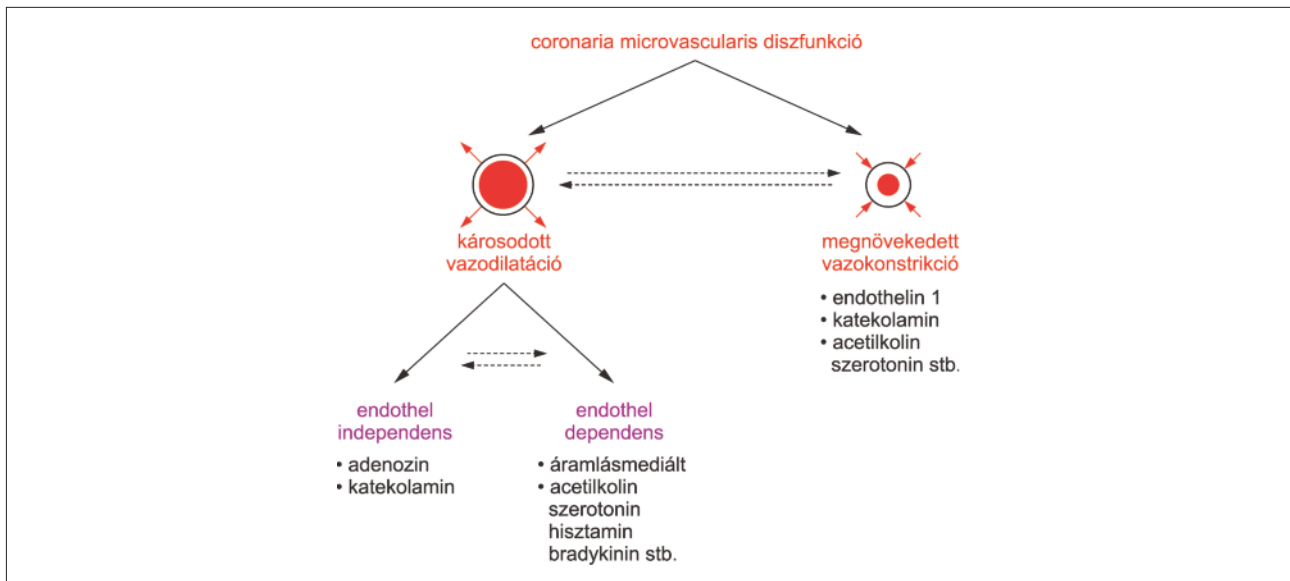
Strukturális eltérések

Az intramuralis coronariák (arteriolák) kedvezőtlen remodelingje: leggyakoribb tényező, elsősorban a hypertonia, valamint a hypertrophiás cardiomyopathia (HCM)



3. ábra. Az epicardialis és a microvascularis vérellátás: az áramlás és metabolikus kontrolljának sematikus rajza (Crea et al.⁸ után)

A szürke terület jelzi az epicardialis (Epi) szűkületnél a diffúz myocardialis ischaemiát. Az endocardialis területen (Endo) a kis körök jelzik a microvascularis elváltozások okozta, csak kis területeken lokalizálódó, foltos jellegű ischaemiát. Az a és b a microvascularis diszfunkciót jelzik; a P1 és P2 az obstruált epicardialis erek proximális és disztális nyomását



4. ábra. A coronaria microvascularis diszfunkció patomechanizmusa, tényezői (Crea et al.⁸ után, módosítva)

okozta balkamra-hypertrophia növeli a coronariák vascularis rezisztenciáját (CVR) és csökkenti a coronaria-áramlási tartalékot (CFR).

Intravascularis eltömődés okozta elzáródás: a microvascularis erek részleges vagy teljes elzáródását atherosclerotikus törmelékek vagy thrombus részecskének a PCI beavatkozás alatti plakkokról történő leválása okozhatják, különösen a károsodott vena saphena graftoknál. Ilyen esetben rossz prognózisú myocardialis infarctus léphet fel. Mikroembolus és leukocytá, thrombocytáaggregáció okozta elzáródás a STEMI rekanalizációjánál, primer PCI-nél, esetleg thrombolysisnél léphet fel.

Funkcionális eltérések

Az endothel-dependens vazodilatáció károsodása: az NO termelés és kibocsátás csökkenése, megnövekedett degradációja, vagy az endothel-independens vazodilatáció károsodása.

Extravazális mechanizmusok

Extramuralis kompresszió: ha megnő a systoles intromyocardialis és a ventricularis nyomás (pl. balkamra hypertrophia) – csökken a myocardium perfúziója.

A diastole megrövidülése: a diastole alatt csökken a coronariatelődés (CBF).

Myocardium oedema: myocarditisek, nyitott szív-műtétek után fordulhat elő.^{1, 2, 3, 4, 8, 26, 28, 29}

A microvascularis diszfunkció legfőbb tényezőit foglalja össze az 5. ábra.

A microvascularis diszfunkció molekuláris mechanizmusai

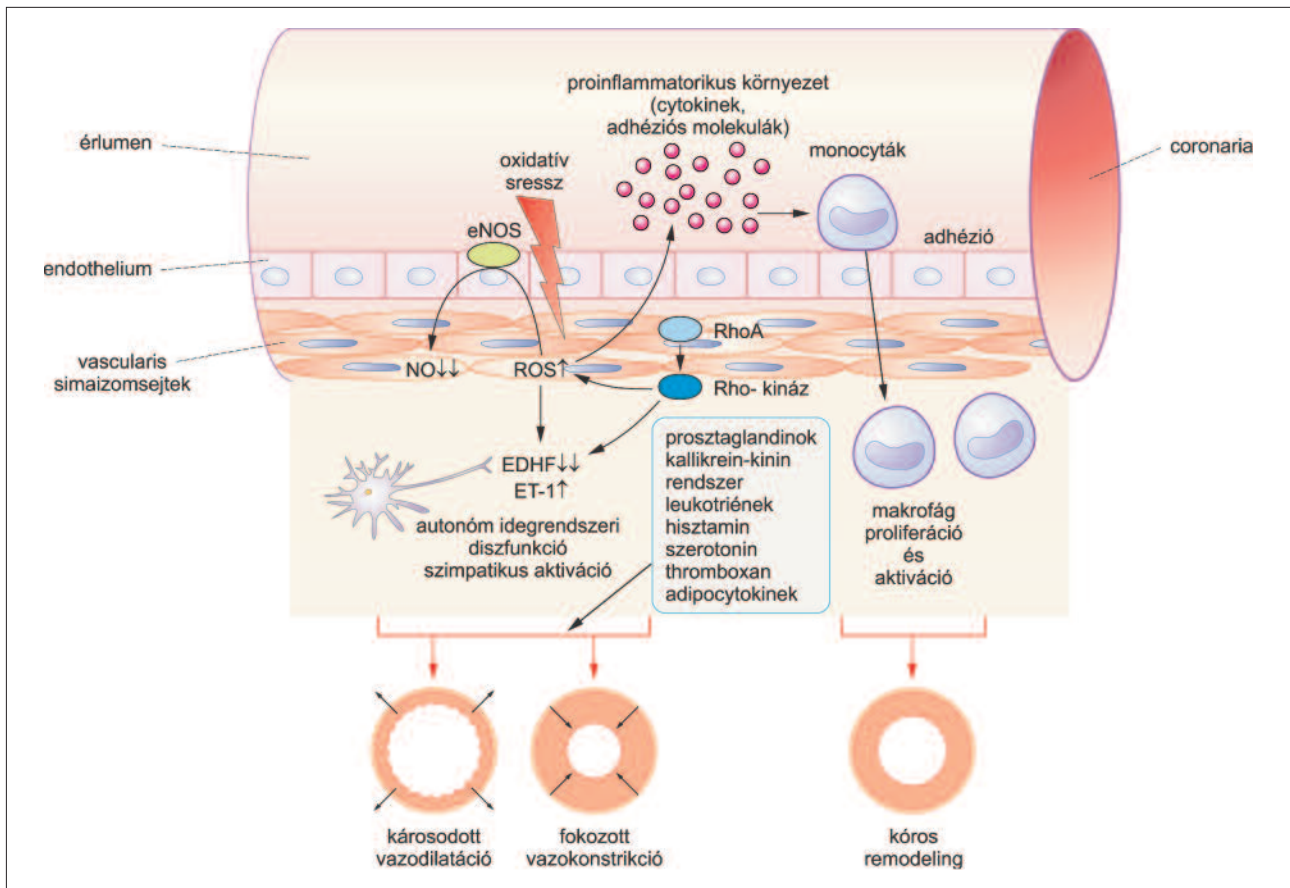
Reaktív oxigénfajok (ROS) szerepe: a microvascu-

laris diszfunkció közös molekuláris alapjának tekinthető a reaktív oxigénfajok (ROS- Reactive Oxygen Species) aktivációja és az ennek következtében létrejövő inflammatorikus válasz, ami érszűkülethez és gyulladáshoz vezet – a proinflammatorikus molekulák indukciója révén – mind a vascularis simaizomsejtekben (VSMC), mind az endothelialis sejtekben^{17, 19}

Epigenetikai változások szerepe: az epigenetikai módosulások szerepet játszhatnak a ROS-termelés fokozásában, az antioxidáns enzimek expressziójának csökkentésében és a proinflammatorikus citokintermelésben. Ezzel elősegítik a gyulladás által közvetített endothelialis sejtaktivációt, és az adhéziós molekulák reakcióját megváltoztatva fokozzák a vérlemezkék és a leukocyták adhézióját, valamint az endothelialis barrier funkcióinak elvesztését.^{2, 3, 4, 26, 30}

A microvascularis coronariabetegség epidemiológiai adatai

A MVA-CMVD előfordulása meglepően jelentős: a különböző invazív és noninvazív adatok alapján a non-obstruktív coronariabetegyekben 30–60%-ra tehető. A legnagyobb betegszámú invazív vizsgálat Patel és mtsai tanulmányában található³¹: 398 978 betegből 69,6% volt hypertóniás, 26% diabeteses. A betegek 37,6%-ban volt obstruktív coronariabeteg, nonobstruktív 39,2%-ban volt, ezeknél 20% -nál kisebb stenosis volt az összes érben. Aribas és mtsai tanulmányában³² 4547 összefoglaló áttekintésekor a medián prevalencia 43% volt a feltételezett MVA esetében noninvazív ischaemiasztellel, 28% a feltételezett MVA esetében az MVA specifikus modalitásait alkalmazva és 30% a definitív MVA esetében.



5. ábra. A microvaszularis diszfunkciót meghatározó funkcionális, strukturális és molekuláris tényezők (Crea et al.²⁶ után, módosítva)

Rövidítések: EDHF: endotheliumból származó hiperpolarizáló faktor; eNOS: endothel NO szintetáz; ET-1: endothelin-1; NO: nitrogén-monoxid; ROS: reaktív oxigénfajok; VSMCs: vascularis simaizomsejt

Az obstruktív coronariabetegség nélküli anginás betegekben, a microvaszularis coronariabetegség kimutatása koronarográfiával az alkalmazott módszerektől és a határértékek megválasztástól függ (lásd később). Tanulmányokban, amelyekben a CMD-t invazívan vagy pozitronemissziós tomográfiával, különböző határértékekkel értékelték, a betegek 39–54%-ában volt kimutatható CMD. A nonobstruktív coronariabetegségben szenvedő nőbetegekben a férfiakéhoz képest gyakoribb microvaszularis coronariabetegséget a későbbiekben részletesen ismertetjük.^{2, 3, 4, 33, 34}

Rizikófaktorok

A rizikóbecslés megkönnyítésére az alábbiakban összefoglaljuk a jelenleg (akár mobiltelefonon is) elérhető kardiológiai kalkulátorokat, amelyek jelentős segítséget adnak a napi munkában (gyors elérhetőségük miatt érdemes linkjüket felrakni számítógépünk vagy akár mobiltelefonunk felületére).

Kardiológiai kalkulátorok (Források: www.mkardio.hu, www.hypertension.hu, www.qxmd.com/calculator

www.escardio.org, www.heart.org, www.nice.org.uk, www.ish-world.com, www.ash-us.org, www.acc.org.

Mellkasi fájdalom kalkulátor: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_35/heart-score-chest-pain-in-the-er

Koszorúér rizikó kalkulátorok: SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation): <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

CAD consortium **REYNOLDS rizikó:** <http://www.reynoldsriskscore.org/Default.aspx>

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_32/pre-test-probability-of-cad

Cardialis rizikó kalkulátorok

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

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

LEE rizikó: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_195/revised-cardiac-risk-index-lee-criteria

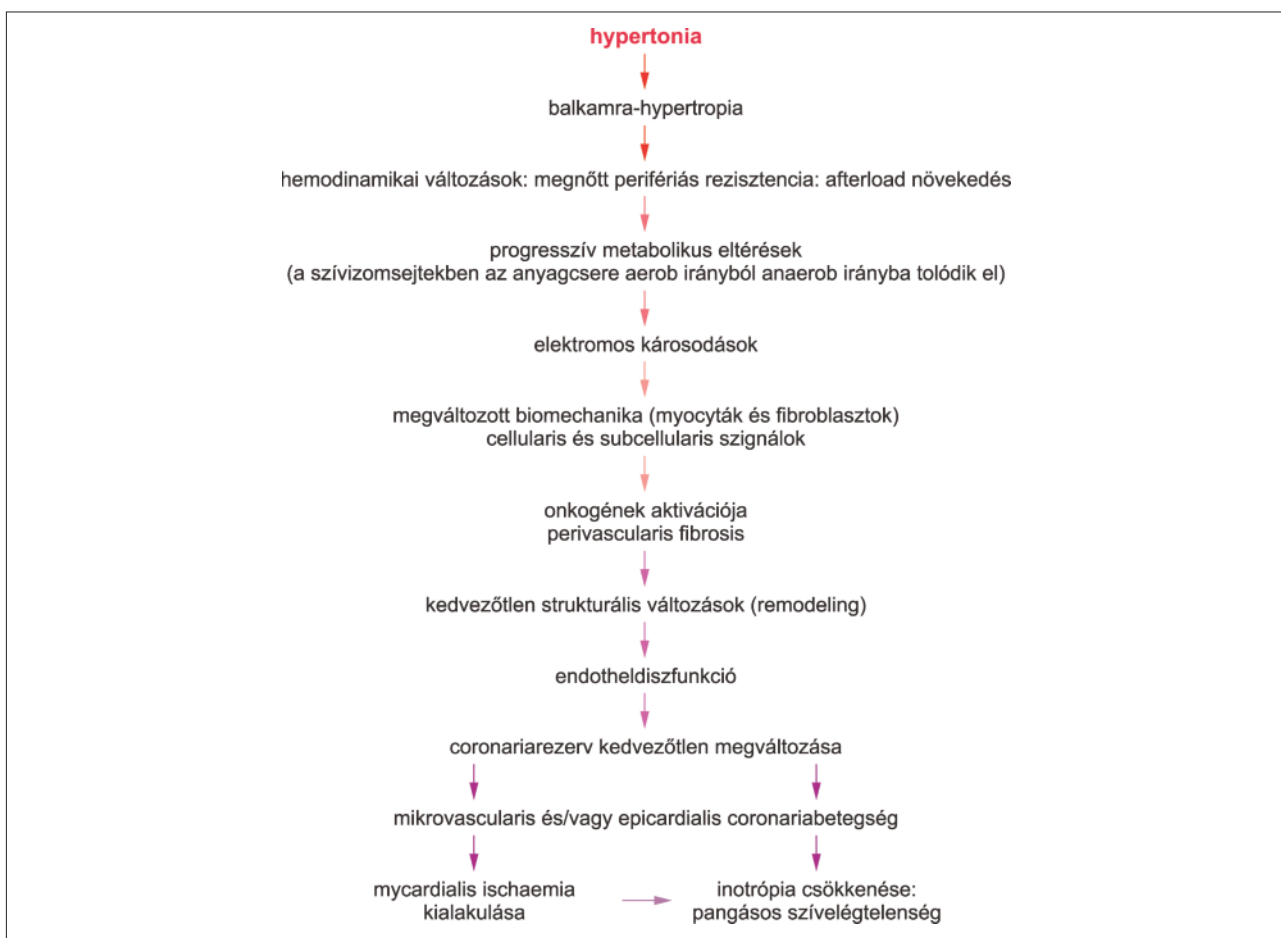
Metabolikus szindróma kalkulátor:

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_120/metabolic-syndrome-idf

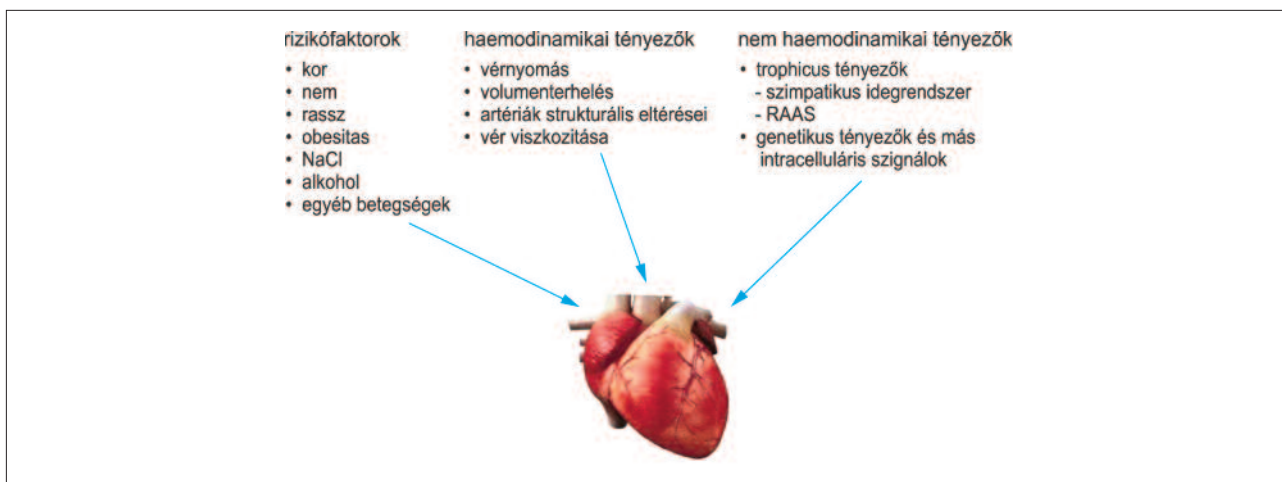
Hypertonia

A hypertonia a legnagyobb független rizikófaktora a cardiovascularis eseményeknek, jelentősen hozzájárulva a megnövekedett cardiovascularis morbiditáshoz és halálózashoz is. Tekintve a hypertonia incidenciáját (a lakosság 34–37%-át érinti) és általános, különösen kardiológiai alulrepresentáltságát, beleértve a hypertóniás szívbetegség manifesztációjaként előforduló microvascularis coronariabetegséget is, a gyakorlat számára ezeket részletesebben ismertetjük. A hypertóniás ischaemiás szívbetegség patofiziológiai alapját a hemodinamikai elváltozások jelentik (6. ábra). A megnőtt perifériás rezisztencia miatti nagyobb utóterhelés következtében fokozódik a balkamra falfeszülése, ami a fő mechanikai tényező a balkamra-hypertrophia kialakulásában. A balkamra-hypertrophiához társulhatnak egyéb, nem hemodinamikai faktorok, valamint biológiai elváltozások is, amelyek befolyásolják a moleku-

lárís változások kaszkádját, és ezáltal hozzájárulnak a strukturális remodeling káros hatásaihoz, valamint a microvascularis diszfunkció-coronariabetegség kialakulásához is vezethetnek. A balkamra hypertrophia kialakulásának fontos, nem hemodinamikai tényezői közé tartozik a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) által közvetített kedvezőtlen trophicus hatások. Hypertóniás szívbetegségben a szöveti homogenitás heterogenitássá alakul át, és aránytalanság alakul ki a noncardiomyocytás sejtekben is, amelyek végül is a kedvezőtlen strukturális remodelinghez vezetnek mind a szívizomban, mind pedig az érfalak struktúrájában (értve ezen – és hangsúlyozva – az epicardialis coronariákat is). A coronariák szerkezeti változásai, az interstitialis myocardialis fibrosis, valamint a szívizom tömegének növekedése következtében megritkult, elégtelennek bizonyuló érhálózat mind hozzájárulnak a koszorúér-áramlás, myocardium-vérellátás csökkenéséhez. A hypertóniás szívbetegség ugyanakkor valószínűleg különféle genetikai determinációk alapján alakul ki, ezek azonban még pontosan nem ismertek. Összefoglalóan lásd a 7. ábrát.^{2, 3, 4, 28, 29, 34 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42}



6. ábra. A hypertóniás ischaemiás szívbetegség patofiziológiai tényezői által okozott károsodások folyamata



7. ábra. A hypertonia-hypertoniás szívbetegség kialakulásának tényezői

Az előbbi tényezőknek tulajdoníthatóak a hypertoniás szívbetegségben kialakuló szövődmények: hypertoniás ischaemiás epicardialis vagy microvascularis coronaria-szívbetegség, myocardialis infarctus, szívelégtelenség, arrhythmiák. A hypertonia hatásait – szövődményeit hypertoniás szívbetegségben a 8. ábra mutatja.

A kor szerepe

60 év felett a koszorúér-áramlás fokozatos csökkenése mutatható ki, amelynek oka valószínűleg az emelkedett systolés vérnyomás okozta szívterhelés, 70 év felett pedig a hyperaemia alatti áramlás csökkenése mutatható ki PET-tel.

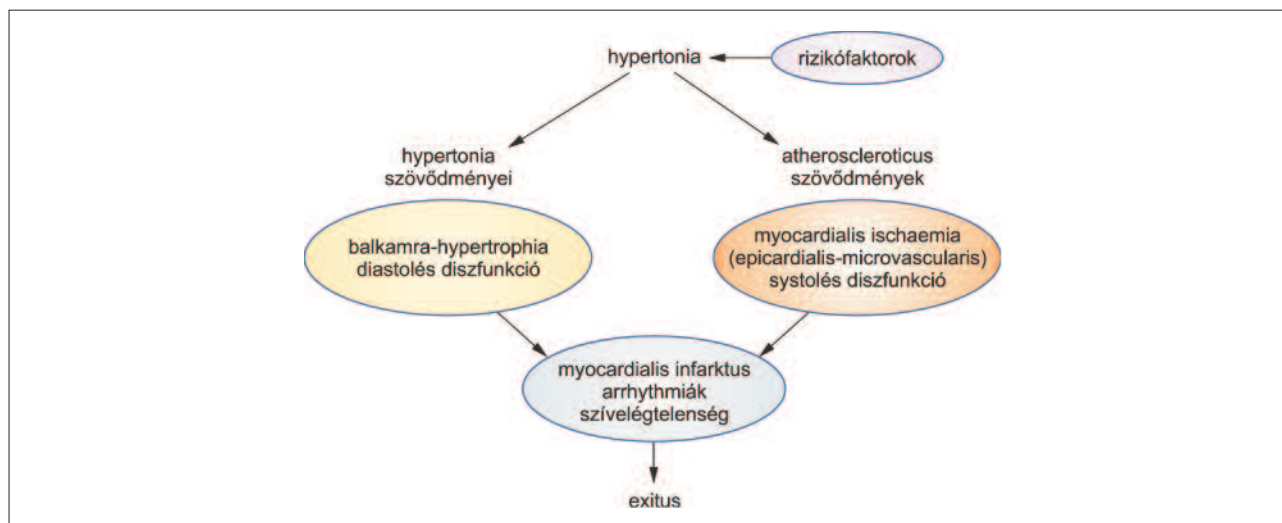
Dohányzás

Az endothelsejtekre közvetlen toxikus hatású, valamint a füstben lévő szabad gyökök növelik az oxidált LDL mennyiségét és csökkentik a NO-kibocsátást. Tünetmentes dohányosoknál PET CT-vel a coronaria-áramlási tartalék (CFR) 21%-kal kisebb a kontrollokéhoz képest, ami normalizálódik a dohányzás elhagyása után 1 hónappal.^{2, 3, 4, 28, 43}

Nemi eltérések

Nőbetegek coronariabetegsége

Ellentétben a korábbi állásponttal, a nonobstruktív coronariabetegség – különösen nők esetében – jelentősebb mortalitással jár, mint az obstruktív forma. A férfiakéhoz viszonyított rosszabb prognózist, nagyobb



8. ábra. A hypertonia hatásai-szövődményei hypertoniás szívbetegségben

mortalitást az előrehaladottabb életkor, a rizikófaktorok halmozódása, a szubklinikus atherosclerosis, a vazoreaktivitás és az érrendszeri átalakulás nemi különbségei, a posztmenopauzális állapot, az emelkedett gyulladásos markerek, a reprodukív hormonszintekben történő változás, a generalizált érrendszeri károsodások, a Raynaud-jelenség, az autoimmun artériás betegségek és a társbetegségek nagyobb száma okozza.

A rosszabb prognózis oka még a diagnosztikai alulértékelés, az érvényes irányelvek kisebb mértékben történő alkalmazása, a noninvaszív eljárások alkalmazásának hiánya, amellyel igazolható a microvascularis coronariabetegség, valamint a kezelés hiányosságai adódóak, mint az EAPCI ajánlás mondja: „a CMVD terápiás nihilizmusa”^{2, 3, 4, 28, 43,44, 45, 46}

Atherosclerosis – endotheldiszfunkció

Az endothel érő fizikai trauma vagy celluláris inzultus lehet az az esemény, amely „károsodási” választ vált ki, és elindítja az ún. vascularis remodeling folyamatát, amelynek végső következménye az atherosclerosis kialakulása. Az endothel diszfunkció megelőzi a morfológiai elváltozások kialakulását. Korai stádiumában sérülnek a G-protein dependens kémiai reakciók, a NO-termelés, majd a prosztaciklin bioszintézise. Később az endothel működési egyensúlyának megbomlása következtében fokozódik a monocyták adhéziója, megnövekszik az endothel permeabilitása a monocyták, macrophagok és lipoproteinek számára, amelyek lerakódnak az érfalban. Fokozódik a vérlemezkék adhéziója, a simaizomsejtek migrációja és proliferációja. A NO lokális mennyiségének csökkenését okozhatja a szekréció csökkenése, vagy a nagy mennyiségben jelen lévő szuperoxidok okozta fokozott degradáció, mint például hypercholesterinaemia esetén. Mivel a NO lokális vazodilatátor hatása mellett gátolja a thrombocyták adhézióját és aggregációját, a simaizom sejtek proliferációját, valamint az endothelsejt-leukocytá interakciót, csökkent aktivitása szintén elősegítheti az atherogenezis folyamatának elindulását.

Hyperlipidaemia

Az atherosclerosisban betöltött szerepe jól ismert. Ugyanakkor hypercholesterinaemiánál koronarográfiával normális koszorúerek esetében az endothel dependens coronariadilatáció károsodását mutatták ki. Tünetmentes hyperlipidaemiás nonobstruktív coronaria betegekben PET-vizsgálattal a CFR csökkenését és az össz- és LDL koleszterinszint kedvezőtlen korrelációját észlelték, amely a koleszterincsökkentő terápia hatására reverzibilis volt. Ezért a teljes lipidprofil kezelése (LDL célérték elérése szükséges nem csak egyedül az összkoleszterinszint)^{2, 3, 4, 14, 15, 28, 47, 48}

Diabetes mellitus

A diabeteses microvascularis diszfunkció korai jele az atherosclerosisnak, amely megelőzi a coronariabetegség kialakulását. A prediabetes, a károsodott glükóztolerancia a microvasculatura funkcionális zavarait okozhatják, amelyet a diabetes kialakulásával a strukturális károsodások követik. Nem egyértelmű a prediabetesben adott vércukorcsökkentő gyógyszerek kedvező hatása a microvasculaturára. A diabeteshez társulhatnak egyéb coronaria rizikófaktorok elsősorban a hypertonia.

Obesitas

A microvascularis diszfunkció alapjául szolgáló endothel dependens vazodilatáció károsodása, csökkent hyperaemiás MBF-válasz mutatható ki a nem elhízottakhoz képest^{2, 3,4, 28, 49, 50, 51, 52}

Gyulladásos és egyéb tényezők

A gyulladás az atherosclerosis fontos rizikófaktora, mely jelentős szereppel bír az CMVD kialakulásában is. Negatív hatásúak az endothelialis sejtekre a gyulladásos citokinek, a CRP, az interleukin 6, a tumornekrozisfaktor-alfa, valamint indirekt hatásúak a NO szintézis és a NO kibocsátás gátlására. Nők esetében ehhez még egyéb tényezők is társulnak.^{2, 3, 4, 28, 44, 53, 54, 55}

Coronariabetegségek differenciáldiagnosztikája a betegek panaszai alapján

Szívbeteg panaszai

A beteg panaszai – mellkasi fájdalom, angina pectoris – alapján nem mindig lehet elkülöníteni az obstruktív és microvascularis coronariabetegséget, mivel az általában okozott angina klinikai képe hasonló lehet.

Microvascularis coronariabetegségre jellemző mellkasi fájdalom

Nyugalomban: igen változatos, eltérően az obstruktív coronariabetegség okozta anginától: atípusos, hosszantartó, nyomó kellemetlenség, mellkasi diszkomfort vagy szúró, változó időtartamú mellkasi fájdalom mellett típusos angina pectoris nyugalmi és/vagy effort és/vagy éjszakai egyaránt lehet.

Terhelésre: angina, ezzel egyenértékű a nehézlégzés, az CMVD okozta anginára pedig az jellemző, hogy a fájdalom még percekig fennáll a terhelés megszűnte után. Nemcsak edzés közben alakulhat ki, hanem túlnyomórészt az edzés utáni helyreállási időszakban is, amikor egyensúlyhiány áll fenn a szív az oxigén és az anyagcsere igénye között.

Nitrát adása után, ellentétben az obstruktív coronariabetegség okozta stabil anginával, a CMVD eredetű angina nitrát adására (rövid és tartós hatásúra egyaránt)

vagy csak kis mértékben, vagy egyáltalán nem szűnik meg.

Hypertonia indukálta angina pectoris

Általános jellemzők. Atípusos mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfortérzés, valamint típusos angina pectoris és ezzel egyértékű nehézlégzés, valamint ve-rejitékezés, palpáció érzése, tachycardia, arrhythmia fordulhat elő jelentős vérnyomás-emelkedés következtében. Az individuális jellemzőktől függően (coronariabetegség súlyossága, fájdalom tolerancia-megélés, neurogén, szimpatikotóniás tényezők) ez már 160/100 Hgmm felett is létrejöhet. 24 órás egyidejű (szimultán) vérnyomás (ABPM) és 24 órás EKG (Holter) monitoros vizsgálattal (CardXplore készülék) diagnosztizálható, ahol jól felismerhetőek a vérnyomás-emelkedéssel egyidejű anginás fájdalmak vagy a néma ischaemiás EKG-eltérések és ritmuszavarok.

Hypertonia indukálta nyugalmi angina pectoris jellemzői. A jelentős nyugalmi vérnyomás emelkedés okozhat a hypertoniás coronariabetegben nyugalmi anginát, amely CMVD esetében általában nem olyan súlyos, mint obstruktív coronariabetegség esetében. Az akut coronaria szindrómától (ACS) elkülönítendő: amennyiben gyors hatású vérnyomáscsökkentőre (cap-topril ajánlott, mert a nifedipin tachycardizál és coronariabetegnél proischaemiás, anginát okozó hatású lehet) és gyors hatású nitrátra nem szűnik, akkor az ACS valószínű.

Hypertonia indukálta effort angina – a változó anginaküszöb szerepe. A vérnyomásváltozás mértékétől, időtartamától függően a változó anginaküszöb magyarázza a hypertoniás beteg effort anginájának változó időbeli megjelenését. Fizikai terhelésre, hideghatásra, stresszre ugyanis a vérnyomás változó mértékben emelkedhet, ennek következtében, időszakonként változik az anginaküszöb, szemben a normotóniás, klaszszikus, stabil anginás beteg állandó anginaküszöbével, ahol az anginát azonos mértékű tevékenység váltja ki, azonos mértékű, és helyen érzett fájdalom jön létre,

amely pihenésre mindig hasonló módon szűnik.^{1, 2, 3, 4, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43}

Általános szempontok a mellkasi fájdalom–angina pectoris kivizsgálására. A noninvazív és invazív vizsgálatok kiválasztása

A vizsgálat típusának kiválasztási folyamata

Coronariabetegségre gyanús klinikai tüneteknél három kulcsfontosságú kérdésre kell megválaszolni a beteg invazív vagy noninvazív vizsgálatának kijelölésekor:

- A beteg vizsgálatra való alkalmassága.
- A vizsgálat típusának meghatározása: invazív–noninvazív, terheléses vagy farmakológiai.
- A coronariabetegség funkcionális és anatómiai meghatározása.

Az ajánlott diagnosztikai sorrend hazai viszonyokban

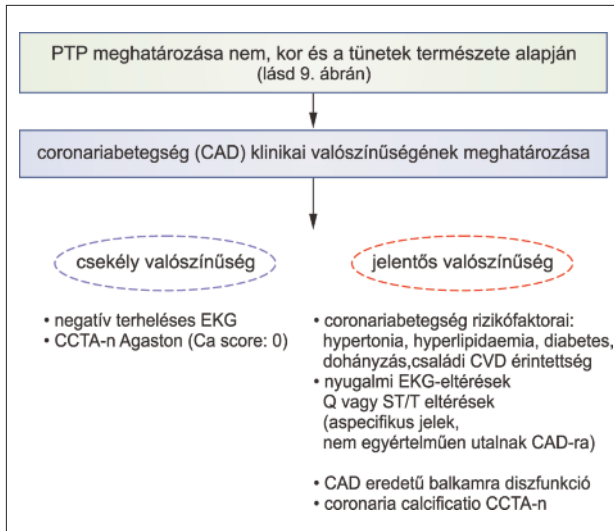
- A mellkasi fájdalom besorolása – angina vagy nem angina.
- Ischaemiás jelek (például EKG-n) vannak-e?
- A coronariabetegség preteszt valószínűségének (PTP) meghatározása.

A 9. ábra mutatja a mellkasi fájdalom esetén a coronariabetegség PTP értékeit. A sötétzöld árnyalatú régiók azokat a csoportokat jelölik, amelyekben a nem invazív tesztelés a legelőnyösebb (PTP >15%). A világoszöldre festett régiók az 5–15% közötti CAD PTP-vel rendelkező csoportokat jelölik, ahol a diagnózis az általános klinikai valószínűség felmérése után állítható fel. A coronariabetegség klinikai valószínűségének meghatározását a PTP figyelembevételével a 10. ábra mutatja.

A legújabb tanulmányok azt is kimutatták, hogy a tesztek alapján azoknál a betegeknek, akiknél a PTP <15%. az obstruktív CAD valós prevalenciája <5% volt. Ezért feltételezhető, hogy azoknál a betegeknek,

kor	típusos angina		atípusos mellkasi fájdalom		nem anginás mellkasi fájdalom		dyspnoe	
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70 +	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

9. ábra. A coronariabetegség preteszt probabilitása (PTP)¹ (ESC ajánlása alapján)



10. ábra. A coronariabetegség klinikai valószínűségének meghatározása a PTP figyelembevételével

ESC ajánlása alapján¹ módosítva

Rövidítések: CAD: coronaria betegség, CCTA: cardio-CT, CVD: cardiovascularis betegség, PTP: pretest valószínűség

akiknél a PTP $\leq 5\%$, a betegség valószínűsége olyan alacsony, hogy a diagnosztikai vizsgálatot csak a nagy klinikai valószínűségű CAD esetében érdemes elvégezni. Az új PTP-k bevezetése azt is jelzi, hogy a betegeket nem szabad rutinszerűen, közvetlenül invazív vizsgálatra irányítani, kivéve, ha klinikai vagy egyéb adatok arra utalnak, hogy nagy a valószínűsége az obstruktív CAD kialakulásának.

A coronariabetegség gyanúja esetén javasolt vizsgálatokat a PTP figyelembevételével a 11. ábrán ismertetjük. Amennyiben CMVD-re nem egyértelmű a diagnózis (nem utal obstruktív coronariabetegsége vizsgálat), akkor másik képalkotó stressz módszer választása szükséges. Ha pedig ezek sem adnak CMVD-re jellemző diagnózist, akkor koronarográfia javasolt a CMVD diagnózisát adó releváns – stressz – módszerekkel és indexek (FFR, CFR, MBF, IMR) mérésével, lásd később.^{2, 3, 28, 56, 57, 58, 59, 60}

A microvascularis angina klinikai diagnosztikus kritériumai

A microvascularis angina klinikai diagnosztikus kritériumai a következők:

- 1) a myocardialis ischaemia tünetei,
- 2) obstruktív coronariabetegség hiánya,
- 3) a myocardialis ischaemia objektív bizonyítéka,
- 4) a microvascularis diszfunkció bizonyítéka (1. táblázat).

Definitív MVA: csak akkor diagnosztizálható, ha mind a négy kritérium jelen van a microvascularis angina diagnózisához.

MVA gyanúja: akkor áll fenn, ha az ischaemia tünetei fennállnak (1. kritérium), obstruktív koszorúér-betegség nélkül (2. kritérium), a szívizom-ischaemia objektív bizonyítékával (3. kritérium), vagy a szív koszorúér microvascularis funkciójának károsodása (4. kritérium) áll fenn egyedül.^{2, 3, 4, 28, 58}

A microvascularis angina-coronariabetegség invazív és noninvazív vizsgáló módszerei

Bevezetesként, a könnyebb áttekinthetőség miatt az ischaemia obstruktív coronariabetegség nélkül (INOCA) az EAPCI által ajánlott diagnosztikus algoritmusát² a 12. ábrán ismertetjük.

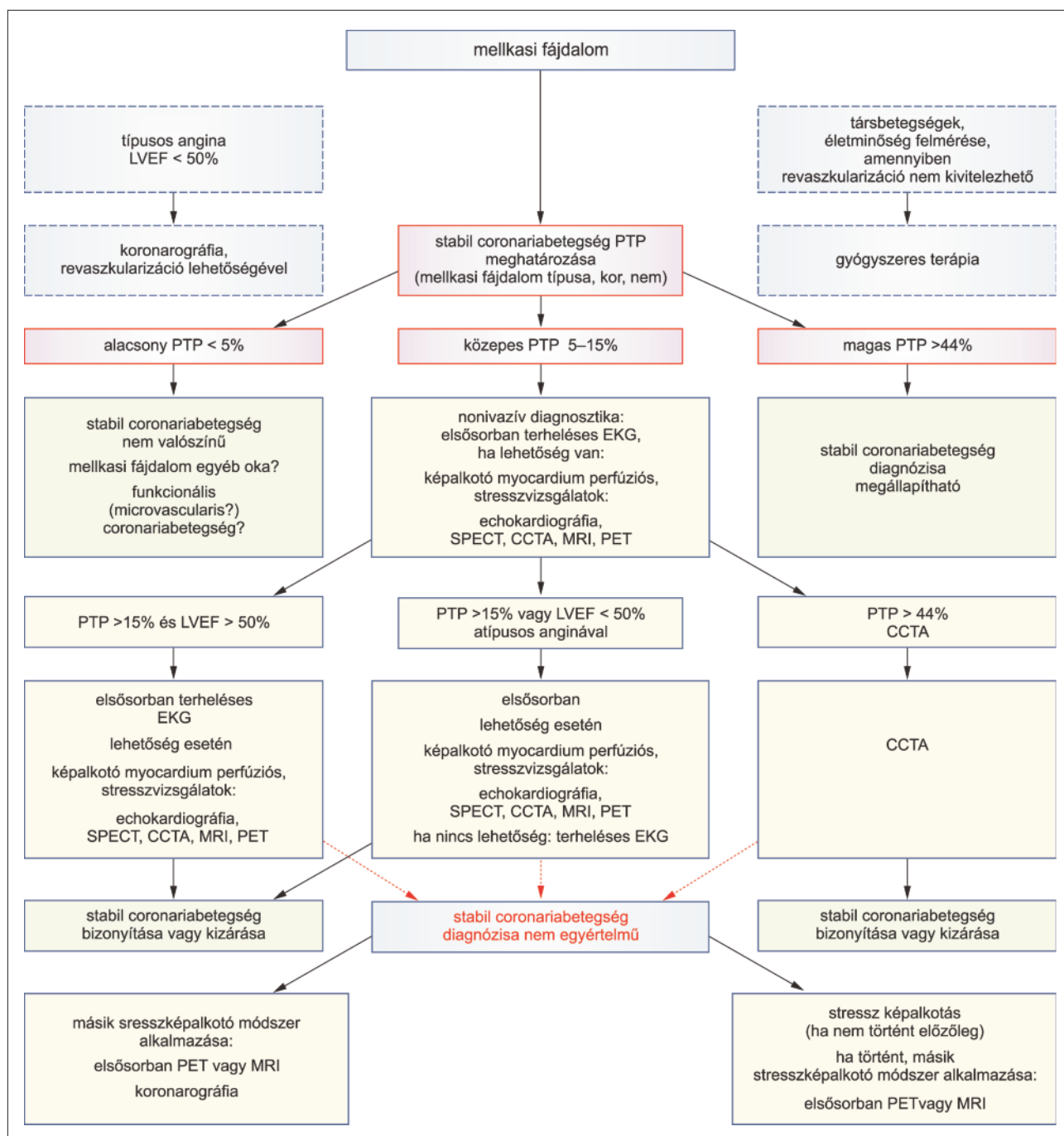
Koronarográfia és az alkalmazott mérések (indexek) értelmezése

A koronarográfia anatómiai értékelést nyújt a coronariabetegség jelenlétéről és mértékéről. A kezelési döntések, a PCI vagy a koszorúér bypass műtétek (CABG) indikációja, többnyire a vizuális értékelésen a coronariaszűkület %-os mérésén alapulnak. A legújabb EAPCI és ESC ajánlása alapján azonban a vizuális értékelés pontatlan lehet, mivel a szűkület %-os meghatározása nem ad egyértelmű információt a beszűkült ér által biztosított myocardium perfúzióról, ami különösen igaz az áramlást nem korlátozó szűkületekre. Ugyanakkor a percutan invazív terápia (PCI) túlzott használata problémává vált, ezért a coronariabetegségek diagnosztikájában és kezelésében szemléletváltást javasolnak.^{2, 3}

Javasolják a coronaria véráramlásról referáló invazív indexek alkalmazását, amelyeknek ismeretében kijelölhető az az ischaemiáért felelős coronaria, amelyiknél a revaszkularizáció indokolt. Az indexek egyezése-különbözősége alapján a coronariabetegségek differenciálhatóak, az obstruktív, valamint a nonobstruktív diffúz atheroscleroticus, valamint a microvascularis coronariabetegsége. Ezen indexek meghatározására ma már alkalmasak a noninvazív kardiológiai képalkotó eljárások is.

Vazoaktív anyagok és alkalmazásuk invazív és noninvazív vizsgálatokban

A microvascularis coronariafunkció invazív és noninvazív vizsgálatára vazoaktív, vazodilatációt és vazokonstriktációt okozó szereket (ún. provokatív tesztek) alkalmaznak. Ennek alapján megállapítható a microvasculatura károsodott vazodilatációja és fokozott konstriktiója, ami differenciáldiagnosztikai lehetőséget ad a microvascularis coronaria diszfunkció (CMD), illetve a microvascularis coronariabetegség (MVD) elkülönítésére az epicardialis coronariák betegségétől, vazospasmusától.



11. ábra. Coronariabetegség gyanúja esetén javasolt vizsgálatok a PTP figyelembevételével^{1, 2, 3, 28, 56, 57, 59}

Rövidítések: CCTA: cardio-CT, LVEF: bal kamra ejekciós frakció, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat, PET: pozitron emissziós tomográfia, PTP: preteszt probabilitás

A coronariaáramlás mérése, a coronaria vérátáramlási tartalék (Coronary Flow Reserve CFR)

A coronariaáramlási tartalék (CFR) a globális coronariakeringés mérésének indirekt paramétere mind az epicardialis, mind a microvascularis erekben. Értéke a coronariakeringés tartalékkapacitására vonatkozik,

megmutatja, hogy miként alkalmazkodik a coronariakeringés (áramlásban kifejezve) a szívizom oxigénigényének növekedéséhez. A CFR a maximális hyperaemia és a nyugalmi koszorúér-véráramlásának aránya, amely egyaránt vonatkozik az epicardialis mind a microvascularis erekre, ezért önmagában nem alkalmas a CMVD diagnózisára, erre egyéb indexekkel együtt tör-

1. táblázat. A microvascularis angina gyanújának klinikai diagnosztikai kritériumai

Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS) alapján⁵⁸

1. Myocardialis ischaemia tünetei
<ul style="list-style-type: none"> • effort és/vagy nyugalmi angina • angina ekvivalens nehézlégzés
2. Nem kimutatható obstruktív coronariabetegség (< 50% átmérő vagy FFR ≥ 0,80)
<ul style="list-style-type: none"> • noninvazívan: coronaria CT-vel • invazívan: koronarográfiával
3. A myocardialis ischemia objektív bizonyítékai
<ul style="list-style-type: none"> • ischaemias EKG-eltérések a mellkasi fájdalom alatt • terhelés indukálta mellkasi fájdalom és/vagy ischaemiás EKG-változások, • a funkcionális képkötő vizsgálatokban átmeneti/reverzibilis kóros myocardium perfúzióval és/vagy falmozgási zavarokkal, vagy azok nélkül. az ischaemia jelei jelen lehetnek, de nem szükségesek, azonban a szívkoszorúér microvascularis funkciójának károsodására utaló bizonyítéknak jelen kell lennie.
4. A károsodott microvascularis coronariafunkció bizonyítékai
<ul style="list-style-type: none"> • invazív vagy noninvazív módon meghatározott kóros coronariaáramlás (CFR), (határértéke a vizsgáló eljárástól függően ≤ 2,0 és ≤ 2,5 közötti) • microvascularis coronaria spasmus, amit ismétlődő tünetek, ischaemiás EKG-változások jellemeznek, de kizárható az epicardialis spasmus (acetilkolin adására nem jön létre epicardialis spasmus) • kóros microvascularis rezisztencia indexek (például az IMR > 25) • coronaria slow flow (meglassult áramlási) jelenség, melyet a Thrombolysis In Myocardial Infarction tanulmány (TIMI) mérőszáma (TIMI > 25) bizonyít

ténő meghatározása is szükséges. A CFR értékeléséhez a koszorúér áramlásának Doppler-eljárással történő mérése szükséges mind nyugalmi körülmények között, mind maximális hyperaemia alatt. Értéke: coronaria flow reserve = maximális hyperaemiás áramlás/nyugalmi (bazális) áramlás (CFR = CBFh/CBFny).

A legtöbb tanulmány a termodilúciós eljárás alkalmazásával mért CFR kóros, prognosztikai értékénél 2,0 küszöbértéket használt, míg a Doppler-alapú tanulmányok 2,5 vagy annál alacsonyabb CFR küszöbértéket alkalmaztak.

Frakcionált áramlási tartalék (Fractional Flow Reserve – FFR)

A szívkoszorúér-szűkület súlyossága és a léziószintű ischaemia invazív módon értékelhető a szívizom frakcionált áramlási tartaléka alapján (FFR) nyugalmi állapotban, valamint intracoronarián adott vazodilatatív szerek által előidézett maximális szívizom-hyperaemia során. $FFR = \text{nyugalmi distalis koszorúérnyomás (Pd)} / \text{aortanyomás (Pa)}$ aránya. $FFR = Pd/Pa$. A $FFR \leq 0,80$ az a bizonyítékokon alapuló küszöbérték, amely obstruktív koszorúér-betegségre utal, és amelynél előnyös lehet a revaszkularizáció. $FFR > 0,80$ értékénél a revaszkularizáció helyett konzervatív terápia javasolt.

Invazív diagnosztika a FFR és a CFR egyezése/eltérése alapján

A különböző patofiziológiájú kórképekre jellemző FFR-CFR minták azonosításával a CFR-t az FFR-rel kombináltnan alkalmazva, a FFR és a CFR egyezése/

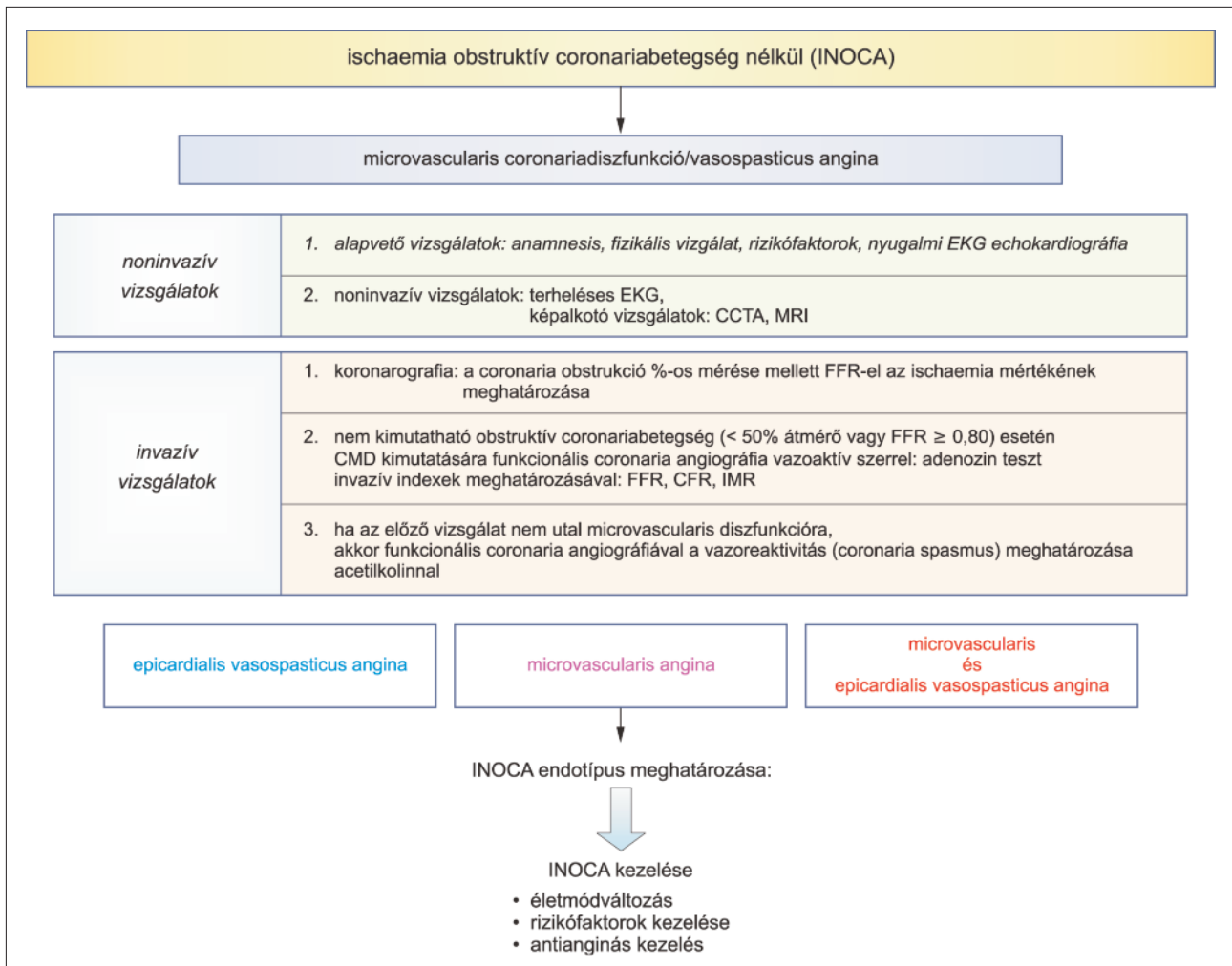
eltérése alapján az obstruktív és a microvascularis coronariabetegség elkülönítésére is alkalmas az invazív diagnosztika:

1. Mindkettő normál értéke nem utal obstruktív és microvascularis betegségre.
2. Egyidejű kóros FFR és CFR obstruktív betegségre utal.
3. A normál CFR és a csökkent FFR elsősorban lokális, de áramlást nem korlátozó epicardialis betegségre utal.
4. Csökkent CFR és normál FFR esetében domináns MVD vagy diffúz koszorúér-atherosclerosis áll fenn.

Microvascularis rezisztencia index (IMR)

A microvascularis rezisztencia index (IMR) a microvascularis coronariák működésének felmérésére alkalmas, stabil angina és akut myocardialis infarktus esetében, valamint prognosztikai jelentőséggel is bír. Számítása Doppler módszerrel: maximális hyperaemiánál a distalis coronaria nyomás értéke csökkentve a vénás nyomással, és osztva a coronaria áramlással: $IMR = \text{distalis koszorúér nyomás (Pd)} - \text{vénás nyomás (Pv)} / \text{koszorúér áramlás (1/Tmn)}$ $IMR = Pd - Pv / 1/Tmn$.

A szakirodalmi adatok szerint az IMR normál értéke <20, míg az $IMR > 30$ egyértelműen kóros értékű, azaz microvascularis diszfunkcióra utal. Kóros vazodilatatív válasza a megnövekedett $IMR (\geq 25)$ és a csökkent CFR ($\leq 2,0$) értékek utalhatnak.^{1, 2, 3, 4, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70}



12. ábra. A coronariabetegségek invazív és noninvazív diagnosztikájának algoritmus (EAPCI ajánlása alapján² módosítva)

Rövidítések: CCTA: cardio-CT, CFR: coronaria áramlás tartalék, CMD: microvascularis coronaria diszfunkció, FFR: coronaria frakcionált áramlási tartalék, IMR: microvascularis rezisztencia index, INOCA: ischaemia obstruktív coronariabetegség nélkül, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat

Egyéb legújabb eljárások, indexek

A teljesség kedvéért felsoroljuk a legújabb, ígéretes klinikai eljárásokat-indexeket, amelyek a microvascularis diszfunkció még pontosabb megközelítését adhatják:

- a koszorúér éknyomása és a frakcionált kollaterális ellátás mérése,
- az abszolút coronariaáramlás és rezisztencia,
- a hyperaemiás szívizom sebességrezisztenciája,
- a microvascularis rezisztenciatartalék,
- a minimális microvascularis rezisztencia,
- az ellenállási tartalékarány,
- diastolés hullámmentes arány.

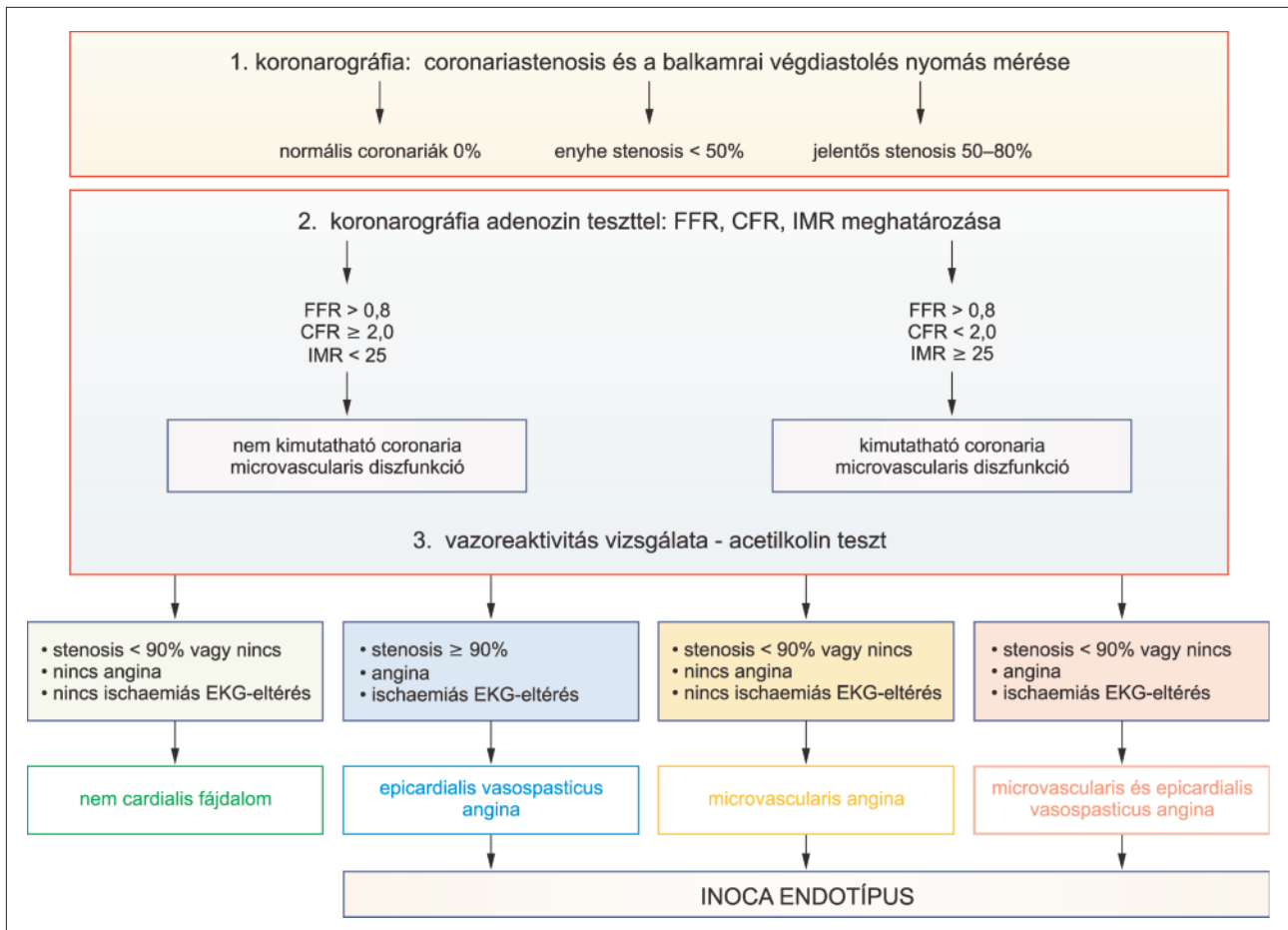
Megjegyzendő azonban, hogy ez a relatíve kevés rendelkezésre álló adat, valamint a bonyolult, nehezen elérhető szoftverek miatt még nem nyerhettek gyakor-

lati alkalmazást, alkalmazásukat illetően további vizsgálatok-értékelések szükségesek.^{63, 64, 65, 67, 69}

Az anginas, myocardialis ischaemia jeleit mutató esetekben az invazív (koronarográfiás) diagnosztikus algoritmust, a microvascularis angina-coronariabetegség más, ischaemiás nonobstruktív coronariabetegségtől (INOCA) invazív módszerrel történő elkülönítésének lehetőségeit összefoglalóan a 13. ábrán ismer-tjük.

A coronariabetegség, microvascularis angina-coronariabetegség noninvazív vizsgáló módszerei

A kardiológiai gyakorlat számára az INOCA noninvazív értékelésének lépéseit foglalja össze az ESC ajánlása az INOCA noninvazív értékelésének ajánlott lépései a hazai viszonyokra adaptálva a 14. ábrán.



13. ábra. Az INOCA invazív diagnosztikája^{1,2} (ESC ajánlása alapján)

EKG-vizsgálatok

A legkönnyebben elérhető, leggyakrabban végzett non-invazív vizsgálat a nyugalmi és terheléses EKG, melyet a CMVD tekintetében részletesebben ismertetünk.

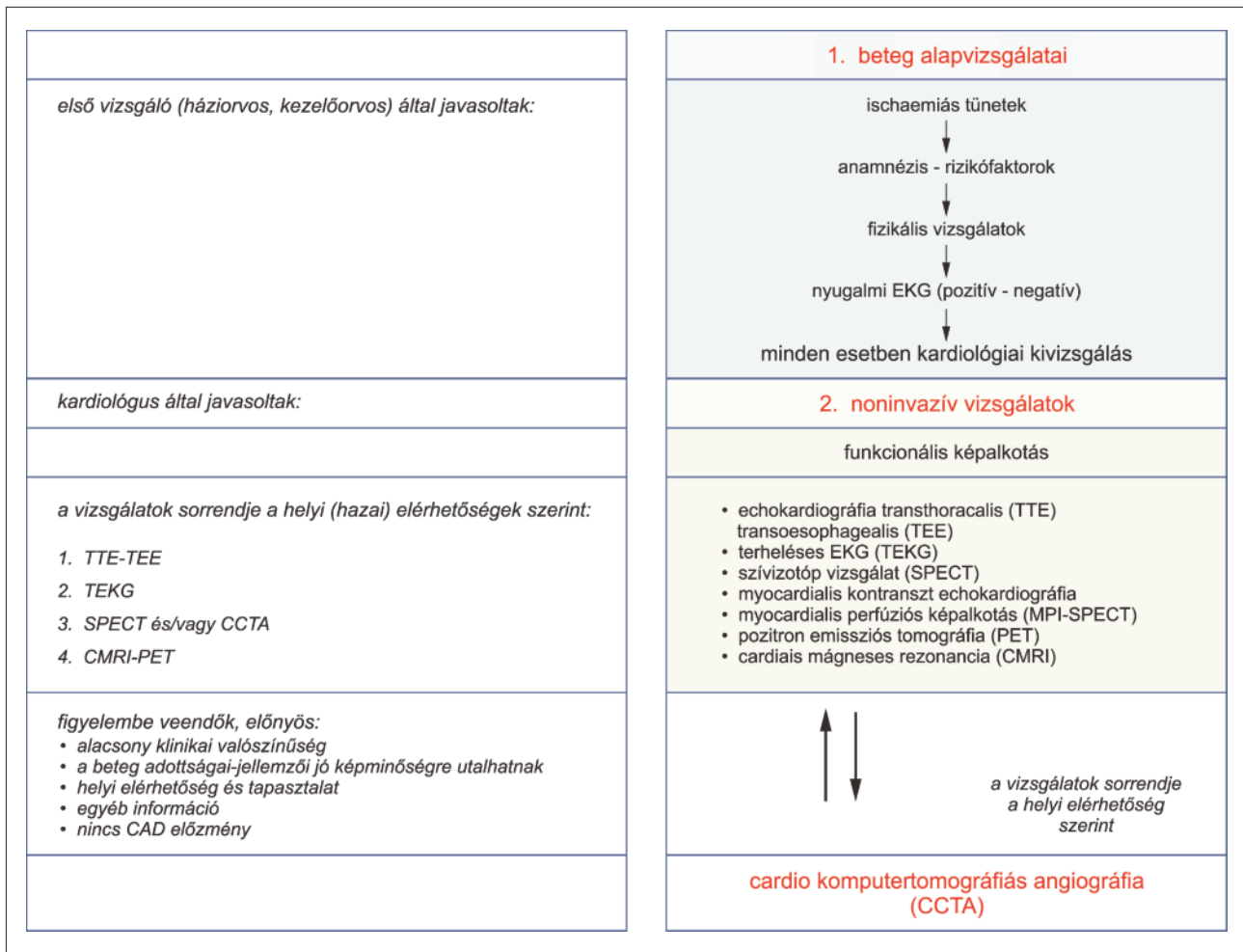
Nyugalmi EKG: az ST depresszió alapján nem különíthető el egyértelműen a CMVD és az obstruktív coronariabetegség. Az ST eleváció többnyire obstruktív coronariabetegségre utal.

Terheléses EKG: jól ismert a terheléses EKG alacsony szenzitivitása miatt coronariabetegségben korlátozott diagnosztikus értéke. Pozitív esetben ischaemiát bizonyító értékű lehet, negatív esetben azonban nem zárja azt ki, azaz a teszt negativitása nem jelenti feltétlenül azt, hogy nem áll fenn ischaemiás szívbetegség, ugyanakkor pozitív lehet nem coronariabetegeknél is. Értékeléséhez ezért megfelelő kardiológiai jártasság szükséges: pozitív esetben is az invazív kivizsgálás megfontolása szükséges, különösen CMVD gyanú esetén, megfelelő noninvazív vizsgálatok elvégzésével, ugyanis ezzel elkerülhető a myocardium perfúziós viszonyairól nem minden esetben tájékoztatást adó, a beteget jobban terhelő, költségesebb és akár szövőd-ménnyel is járó koronarográfia.

Az ESC/EACT ajánlás a terheléses EKG alacsony érzékenysége miatt elsősorban a noninvazív képalkotásokat (elsősorban CCTA-t) javasolja, részben azért is, mert a funkcionális képalkotással kimutatható, nagy területű rossz prognózisú myocardialis ischaemia esetén javasolható az invazív kivizsgálás-revaszkularizáció.^{1, 2, 3, 4}

Coronariabetegségre gyanús mellkasi fájdalom esetében első lépésként a coronariabetegség preteszt valószínűségének (PTP) %-os meghatározása javasolt. A klinikai gyakorlatban minden kis-közepes kockázatú betegnél (preteszt valószínűség > 15%) a terheléses EKG javasolt első vizsgálatként, de elérhetősége esetén – az ESC ajánlásnak is megfelelően – inkább a CCTA. Coronariabetegség gyanújakor, negatív terheléses EKG-teszt esetében a coronariabetegség igazolására is elsősorban a CCTA alkalmazandó. Részletesebben lásd előzőleg.

Amennyiben coronariabetegség tekintetében nem interpretálható a vizsgálat, de erre klinikai gyanú van – nagy kockázat, jelentős preteszt valószínűség, ismert coronariabetegség, előzetes PTCA-stenting vagy ACBG-műtét, bal Tawara-szár-blokk, ritmuszavarok –, akkor további noninvazív vizsgálatok elsősorban



14. ábra. Az ESC ajánlása az INOCA noninvazív értékelésének ajánlott lépései a hazai viszonyokra adaptálva^{1, 2, 3, 4}

Rövidítések: CAD: coronaria betegség; CCTA: cardio komputertomográfias angiográfia; PET: pozitron emissziós tomográfia; MRI: mágneses rezonancia vizsgálat; SPECT: szív izotóp vizsgálat; TEE: transoesophagealis echokardiográfia; TTE: transthoracalis echokardiográfia; TEKG: terheléses EKG

CCTA, stressz-echokardiográfia, SPECT, CMVD gyanújakor PET vagy CMR javasoltak.^{1, 2, 3, 4, 70, 71, 72, 73, 74}

Echokardiográfia

Nyugalmi transthoracalis (TTE): a microvascularis perfúziós zavar a nyugalmi transthoracalis echokardiográfia révén nem kimutatható szegmentálás falmozgási zavar formájában, mivel microvascularis diszfunkció-coronariabetegség esetén a myocardialis ischaemia – mivel csak kis myocardialis területeken lokalizálódik – foltosan oszlik el a myocardiumban. Jelzésértékű lehet microvascularis coronariabetegségre azonban a bal kamrai töltőnyomás emelkedése éppúgy, mint epicardialis coronariabetegségben is.

Transthoracalis (TTE) és transoesophagealis (TEE) stressz echokardiográfia vazodilatátor adásával csak epicardialis coronariabetegséget jelezhet.

TTE stressz echokardiográfias mérések TDI –

speckle tracking módszer alkalmazásával: a dipiridamol végzett 2D és 3D stressz echokardiográfia során a speckle tracking módszerrel végzett mérésekben a globális longitudinális strain csökkenése utalhat CMVD-re.

Kontraszt echokardiográfia: elsősorban az obstruktív coronariabetegség diagnosztikájában hasznosítható.^{1, 2, 3, 4, 28, 75, 76, 77, 78, 79}

SPECT

(Single Photon Emission Computed Tomography)

Közismert elnevezése: szívizotóp-vizsgálat. A korábbi, hagyományos SPECT alábecslése coronariabetegségek tekintetében akár mintegy 40% körüli is lehet. SPECT foltos perfúziózavar képében CMVD gyanújeleket mutathat, mely esetekben a CMVD-t további noninvazív vizsgálat erősítheti meg. A véráramlás kvantitatív meghatározása az új ultragyors, nagy érzékenységgű kamerákkal lehetséges. A hibrid rendszerekben (SPECT-CT)

rekonstruálás során együtt regisztrált CT-képek a legpontosabb áramlási becslést nyújtják a dinamikus SPECT vizsgálatokban.^{1, 2, 3, 4, 3, 28, 74, 80, 81, 82, 83, 84}

CCTA (Coronary Computed Tomography Angiography)-Cardio-CT

A „hagyományos” CCTA önmagában nem ad választ a myocardium ischaemiára, ennek csak becslése lehetséges. A morfológiai kép alapján történő vizuális értékelés a coronariaszűkület %-os meghatározásával pontatlan lehet (éppúgy, mint a csupán vizuálisan értékelt koronarográfia esetében), mivel nem ad egyértelmű információt a stenotikus ér által biztosított myocardium-perfúzióról, különösen igaz ez az áramlást nem korlátozó szűkületekre és a korábban szignifikánsnak tartott stenosisokra is.

A legújabb eljárásokkal a coronariák anatómiája és a myocardium perfúziója, a CT-angiográfia (CTA) és CT-perfúzió (CTP) kombinációjával vizsgálható. Ebben nagy szerepe van a CCTA-eredetű FFR (FFR-CT) meghatározásának, ami alkalmas a lézióspecifikus ischaemia hemodinamikai értékelésére. A noninvazív FFR-CT meghatározás nagy diagnosztikus pontossággal rendelkezik a lézióspecifikus ischaemia azonosítását illetően az invazív FFR-méréshez viszonyítva, valamint a FFR-CT-szimuláció kiváló reprodukálhatóságot mutatott.

Hibrid képalkotó módszerek: a CCTA és SPECT egyidejű alkalmazása, valamint a SPECT, PET CT, kontraszt MRI, és a stressz (kontraszt) echokardiográfia a CCTA-val nem észlelhető microvascularis coronariabetegség kimutatására is alkalmasak, de ezek elérhetősége a CCTA-nál még korlátozottabb.^{1, 2, 3, 4, 3, 28, 80, 81, 82, 83, 84, 85}

PET (pozitron emissziós tomográfia)

A noninvazív eljárások között a microvascularis coronariabetegség gold standardjának a PET vizsgálat tekinthető kiemelkedő szenzitivitása és specifitása miatt. Nem az anatómiai viszonyokat, hanem a szervek, szövetek különböző funkcionális jellemzőjét (pl. véráramlás, anyagcsere) jeleníti meg egy adott pillanatban. Mivel a betegség kialakulása először a szervekben, szövetekben funkcionális elváltozást okoz, amit általában később kíséri az anatómiai változás, így érthető, hogy a funkcionális képalkotó eljárások jóval hamarabb, még az anatómiai elváltozások kialakulása előtt képesek jelezni a betegséget.

A PET egyetlen vizsgálatban globális és regionális méréseket biztosít a perfúzióról (CFR), a kvantitatív MBF-ről jól reprodukálhatóak széles áramlási tartományban nyugalomban és vazoaktív provokatív szerek adásakor egyaránt. A viszonylag magas költségek azonban korlátozzák a klinikai alkalmazást az ehhez szükséges ciklotronok vagy drága generátorok igénye miatt.

Hibrid képalkotás

Ma már a PET-kamerát CCTA-készülékkel egybe építhető, így lehetőség van a PET-tel nyert funkcionális képek és a CCTA morfológiai információinak azonos anatómiai „szeletekben”, egymásra vetítésére, ami ily módon a legkomplexebb információkat nyújtja az obstruktív coronariabetegségek, az INOCA és a CMD diagnosztikájában is. A mágneses rezonancia vizsgálattal (CMR) való kiegészítése is egyre elterjedtebb, a PET által kimutatott kóros eltérések jobban megfeleltethetőek a CMR által rögzített anatómiai területeknek.^{3, 28, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87}

CMR (cardio mágneses rezonanciás) képalkotás

Az CMR a CCTA-val szemben több előnyös tulajdonsággal bír. Az CMR ugyanis nemcsak transzverzálisan (mint a CCTA-esetében), hanem bármilyen tetszőleges síkban jobb kontrasztú képet ad. A microvascularis diszfunkció különböző klinikai formáinak diagnózisára is alkalmas a CMR a myocardialis perfúzió felmérésével, beleértve az aszimptomatikus nagy rizikójú egyéneket, például a hypertóniás ischaemiás szívbetegséget, elsődleges és másodlagos microvascularis coronariabetegséget-anginát, és a revaszkularizált betegeket is.^{1, 2, 3, 28, 80, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90}

A jövő lehetőségei: molekuláris képalkotás a koszorúér-áramlás meghatározására

A noninvazív képalkotásban egyre nagyobb az igény a molekuláris és sejtspecifikus multimodális képalkotó szondák fejlesztésére a szubcelluláris biológiai folyamatok megjelenítésére és jellemzésére, például a nanorészecske alapú rendszerek megfigyelésére. Jelenleg a kutatások a szív- és érrendszeri betegségek fontos aspektusaira összpontosítanak, értve ezen az atherosclerosis, a thrombosis, a myocardialis infarctust és az infarctus utáni átalakulást, az angiogenezist, az apoptózist és a szív összejt alapú terápiáját. A legújabb ún. nanotechnológián alapuló molekuláris képalkotás számos előnnyel járhat és új információkat szolgáltat a multimodalitású molekuláris képalkotásban és a klinikai diagnosztikában⁹¹.

A microvascularis coronariabetegség (CMVD) klinikai besorolása

Tekintettel arra, hogy a microvascularis coronariabetegség (CMVD) több klinikai formában jelenhet meg (elsődleges formájában obstruktív coronariabetegség vagy egyéb myocardialis betegség hiányában (INOCA), vagy másodlagosan egyéb myocardialis betegségekben, illetve invazív beavatkozások, szívműtétek után), ezért a részletes ismertetések előtt ismertetjük klinikai besorolását a 2. táblázatban.

2. táblázat. A microvascularis coronariabetegség (MVD) klinikai besorolása

Besorolás	Okok
Elsődleges CMVD obstruktív coronariabetegség vagy egyéb myocardialis betegség hiányában (INOCA)	Kardiovaszkularis rizikófaktorok által a microvasculatura károsodását okozó funkcionális, vazomotor és/vagy morfológiai eltérések
Másodlagos CMVD egyéb myocardialis betegségekben	Hypertonia és egyéb bal kamra hypertrophiát, intersticiális és perivaszkuláris fibrózist, az intramurális coronáriák kedvezőtlen remodelingjét okozó betegségek (cardiomyopathiák, bilyentyűbetegségek, diabetes, obesitas, amyloidosis, Anderson-Fabry-betegség, takotsubo, sarcoidosis)
CMVD obstruktív coronariabetegségekben	Stabil coronariabetegség vagy acut coronaria szindróma
Iatrogen CMVD	Intervenciók beavatkozásai (ACBG, PTCA) okozta vazokonstriktor válasz és/vagy disztális embolizáció a microvasculaturában

Rövidítések: ACBG: aorto-coronaria bypass műtét; INOCA: ischaemia nonobstructiv coronaria betegségben; MVD: microvascularis coronaria betegség; PTCA: percutan transluminaris coronaria angioplastica (Crea et al.²⁸ után, módosítva)

Elsődleges stabil microvascularis angina (MVA) obstruktív coronariabetegség és egyéb myocardialis betegség nélküli formája (INOCA)

Meghatározás: nyugalomban vagy terhelésre létrejövő anginás rosszulletek obstruktív coronariabetegség nélkül. Koronarográfiával ép epicardialis erek és/vagy 50%-nál kisebb stenosis. Egyéb myocardialis betegség nélkül, beleértve az invazív beavatkozásokat és azok szükségességét indokló coronaria-, myocardialis betegségeket.

A klinikai gyakorlatban a MVA-CMVD gyanúját veti fel a típusos anginás mellkasi fájdalmak melletti negatív koronarográfia, amikor terheléses vizsgálatokkal ischaemia igazolható. Itt is hangsúlyozzuk, hogy gyakran a CMVD gyanújeleit a pozitív terheléses EKG után történő „negatív”, vagy csak mérsékelt (50%-os stenosis alatti) coronariaobstrukciót mutató koronarográfia szolgáltatja. Ezekben az esetekben csak kis számban történik FFR és/vagy IMR mérése az ischaemiáért felelős ér kijelölésére és a CMVD felismerésére. A „negatív” koronarográfia lelete alapján többnyire elmaradnak a CMVD megerősítésére történő egyéb noninvazív vizsgálatok, valamint gyakran ezen eseteket nem tartva coronariabetegeknek, a CMVD megfelelő kezelését sem alkalmazzák. Megjegyzendő, hogy a coronaria X-szindróma (CSX) egy gyakran használt diagnosztikai kifejezés a nonobstruktív coronariabetegeknél, a CSX diagnózisát azonban az irodalomban liberálisan alkalmazzák, jelentős különbségek vannak a meghatározásai között, háttérben valószínűleg CMD áll.

Okai igen heterogének: a tradicionális rizikófaktorok (hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes, dohányzás) jelentős patogenetikai szerepet játszanak az endotheldependens és independens vazodilatáció károsodása okozta csökkent vazodilatáció és fokozott vazokonstriktív előidézésében. Ehhez társulhatnak egyéb okok és a nem tradicionális rizikófaktorok, mint nöbetegek-nél az ösztrogénhiány, a CRP-emelkedés jelezte gyulladásos tényezők, az autoimmun betegségek. Másik patogenetikai tényező a szimpatikus idegrendszer állapotának megváltozása lehet: az adrenerg rendszer aktivi-

tásnak növekedése, a szívfrekvencia variabilitás kedvezőtlen megváltozását okozó szimpatikus-vagalikus egyensúly megbomlása. Ebben szerepet játszhat az idegvégződéseken megnövekedett norepinefrinszint, mely a károsodott norepinefrin reuptake következtében alakulhat ki.

A MVA-ban szenvedők megnövekedett fájdalom érzékenységét észlelték pl. adozin injekció után (mely az ischaemia által indukált mellkasi fájdalom fő mediátora). A fokozott fájdalomérzékenység oka nem ismert, feltehetően az afferens cardialis idegrostok károsodása állhat a háttérben. Ennek következtében az elsődleges, stabil MVA (INOCA) okozta mellkasi fájdalom tünettana széles skálájú: a panaszmentességtől a súlyos angináig terjedhet, de lehet kisebb mellkasi fájdalom, akár diszkomfortérzés is, ellentétben az obstruktív coronariabetegség okozta markánsabb, jobban körülhatárolható anginás típusú mellkasi fájdalommal (részletesen az előző részekben).

A kórkép *epidemiológiáját és diagnosztikáját* illetően utalunk a korábban leírtakra.

Az elsődleges MVA-CMVD kezelése

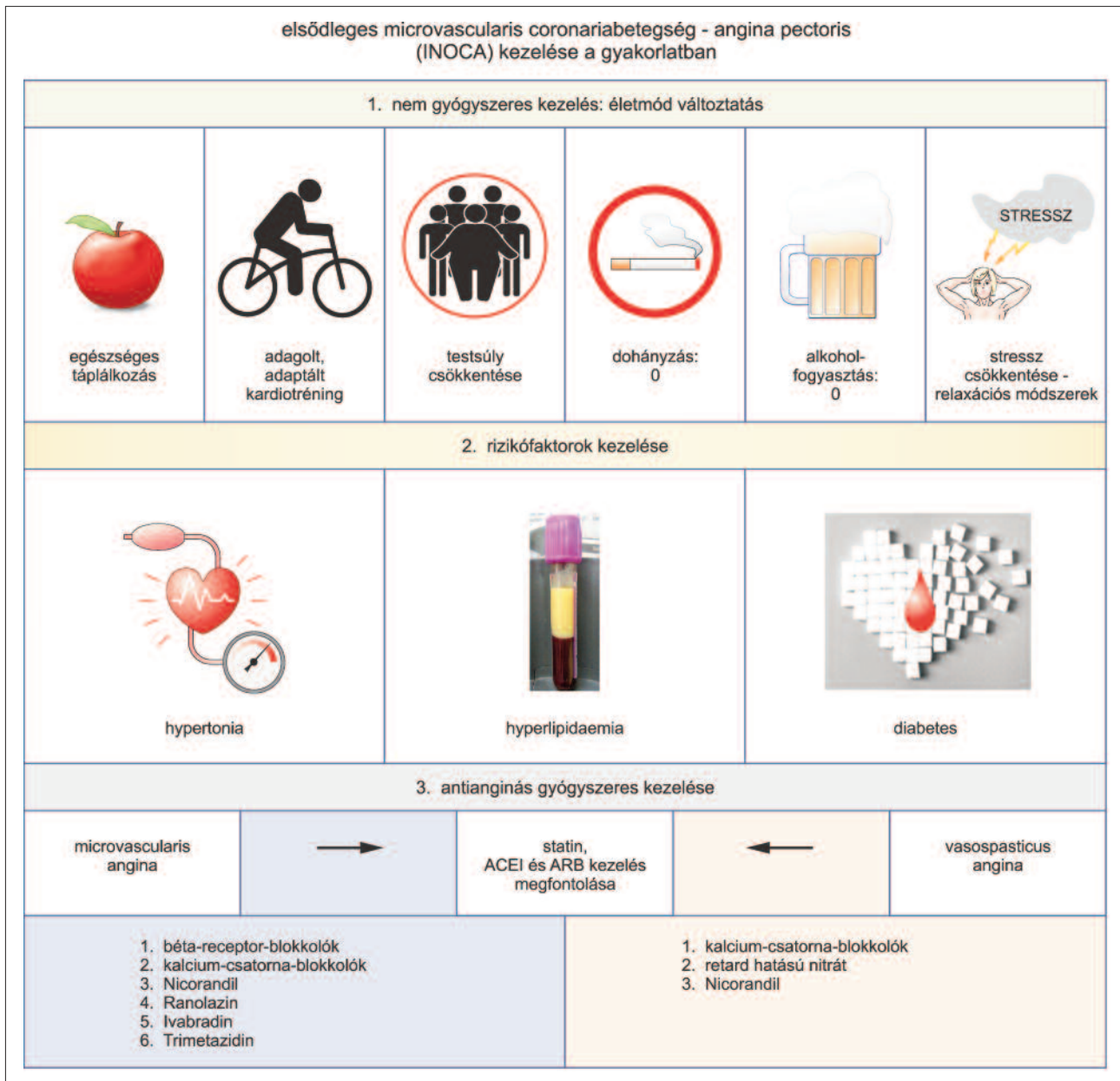
A kezelés elveit röviden ismerteti a 15. ábra.

Rizikófaktorok eliminálása

Az ajánlások megegyeznek abban, hogy a rizikófaktorok kezelését mielőbb, a vascularis eltérések előtt, valamint ezektől függetlenül kell alkalmazni, különösen érvényes ez a microvascularis diszfunkcióra.

Hypertonia. ACE-gátlók és ARB-k normalizálhatják a kóros endothelindependens microvascularis funkciót. A Ca-csatorna-blokkolók között a dihidropiridinnek (amlodipin, nifedipin) nincs ilyen hatásuk, míg a fenilakilamin verapamilnak van. A béta-blokkolók közül a nebivolol és carvedilol kedvező hatású az endothelfunkcióra, míg a metoprolol és atenolol nem.

Hyperlipidemia. Tekintve az LDL frakció endothel-diszfunkciót okozó szerepét, a teljes lipid profil kezelése szükséges, nem csak egyedül az összkoleszterin-



15. ábra. Az elsődleges stabil MVA-CMVD kezelése a gyakorlatban (EAPCI után² módosítva)

szinté. A sztatinok javíthatják az endothelfunkciót, de erről nincsenek evidenciák.

Diabetes. Normoglykaemia elérése szükséges. Glibenclamid és glibepirid metforminnal való kombinációja javíthatja 2-es típusú diabetesben az endothelfunkciót. Az 1-es típusú diabetesben az inzulin akut adása javítja a CFR-t, de hosszú távú hatásáról nincs elegendő bizonyíték.

Obesitas. Testsúlycsökkentés javította a CBF-et, amely összefüggött az adiponektinszint növekedésével.

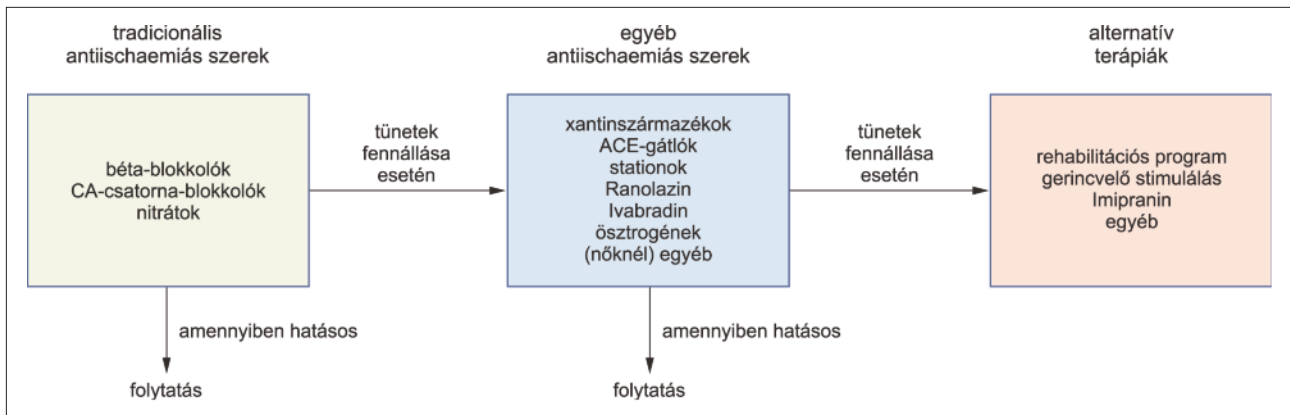
Mozgásszegény életmód. A cardialis statusnak megfelelő rendszeres aerob mozgásformák (gyors gyalog-

lás, kocogás, kerékpározás) a kollaterális keringés növekedésével javíthatják a microvascularis keringést.

Élvezeti szerek. A dohányzás, a drogok és a rendszeres alkoholfogyasztás kerülése feltétlenül javasolt. Utóbbi a kisérkárosodások révén a hypertonia egyik rizikófaktora, oka lehet.^{1, 2, 3, 4}

Az elsődleges stabil CMVD-MVA komplex kezelése

A kezelés fő célja a tünetek megszüntetése és a cardialis szövődmények megelőzése-csökkentése. Az antiischaemiás kezelés az elsődleges, de bizonyos bete-



16. ábra. Az elsődleges stabil MVA komplex kezelése

geknél nem mindig hatásos. Ezért a kezelésre nem reagálóknál alternatív kezelési eljárások javasoltak. Nincse-nek egyértelmű evidenciák a kis esetszámú tanulmányok miatt. A javasolt kezelést összefoglalóan mutatja a 16. ábra.^{1, 2, 3, 4, 28, 92, 93, 94, 95, 96}

A hagyományos antiischaemiás szerek

Béta-blokkolók: elsősorban a kardioszelektív, vazodilatátor típusúak (nebivolol, carvedilol) ajánlottak. Különösen a fokozott adrenerg aktivitású, szimpatikotóniás betegeknek, akiknél a magas nyugalmi pulzus mellett terhelésre túl gyorsan emelkedő szívfrekvencia és/vagy vérnyomás jellemző (hyperkinetikus keringésre utaló jelek).

Kalcium-csatorna-blokkolók: vazodilatátor hatásuk révén javítják a coronaria mikrocirkuláció csökkent vazodilatátor kapacitását, valamint a perifériás rezisztencia csökkentésével csökkentik a szív utóterhelésének mértékét is. A nondihidropiridin típusúak negatív kronotróp és inotróp hatásuk következtében csökkentik a szívizom erejét, oxigénfogyasztását. Ugyanakkor kedvező hatásúak lehetnek a MVA okozta mellkasi fájdalom, valamint a terhelés indukálta angina (EKG-n ST depresszió csökkentésében), valamint a terhelési tolerancia javításában. A leggyakrabban alkalmazottak az amlodipin és a verapamil.

Nitrátok: MVA-ban kevésbé hatásosak, mint az obstruktív epicardialis coronariabetegségben. A gyors hatású nitrátok az akut tünetek (angina pectoris) enyhítésére változó hatásfokkal adhatók, a krónikus adagolás kedvező hatására nincsen elegendő bizonyíték. Oka valószínűleg a hypotensio okozta myocardialis hipoperfúzió következtében fellépő reflexes adrenerg aktiváció, ami megnöveli a szívfrekvenciát (ezzel megrövidíti a diastole idejét, csökkentve a szívizom vérrellátását, ezáltal az oxigénellátását), és valószínűleg coronariavazokonstriktiót is okoz.

Egyéb antiischaemiás szerek

Xantin származékok: csökkentik a terhelés indukálta anginákat és ischaemiás EKG-eltéréseket, az intravénásan adott aminophyllin effort anginában jó hatású lehet. Fájdalomcsökkentő hatásuk is van a fájdalmat fokozottabban megélt betegeknek. A krónikus adás hatékonyságára nincs egyértelmű, elegendő bizonyíték.

ACE-gátlók és ARB-k: az angiotenzin II szérumszintjének csökkentésével javítják a microvascularis coronariák struktúráját és funkcióját, keringését, csökkentve a vazokonstriktív hatásokat, a megnövekedett oxidatív stresszt és a NO degradációját. A legkedvezőbb hatású ACE-gátlók: enalapril, ramipril, cilazapril, ARB-k: irbesartan, amelyek különösen hypertonia esetében javították a CFR-t.

Alfa-receptor-blokkolók: az emelkedett szimpatikus tónus miatti alfa-vazokonstriktiót csökkentve enyhítik a mellkasi fájdalmat, és az ischaemiás epizódok számát, valamint javulhat a terhelési tolerancia is. Ajánlottak: doxazosin, prazosin, clonidin.

Nicorandil: közvetlen nitrátszerű coronaria dilatív hatású, az ATP szenzitív, kálium-csatornákat nyitó. A nitrát alternatívájaként, ha a nitrát nem hatásos, akkor adható.

Trimetazidin: csökkenti a zsírsav- és fokozza a glükózoxidációt, ami javítja a sejt energiatartalékainak felhasználását ischaemia esetén. A myocardialis ischaemiát csökkentő hatása kedvező lehet a terhelési kapacitás növelésében és az ST-depresszió csökkentésében, azonban – ellentétben az obstruktívval – microvascularis coronariabetegségben nem egyértelműen hatásos.

Ranolazin: a késői nátriumbeáramlás gátlásával csökkenti a myocyták intracelluláris Ca-túlterhelését, ischaemiában javítva a relaxációt, a diastolés funkciót, javítva a myocardialis perfúziót. Hatékony microvascularis anginában és obstruktív coronariabetegségben is.

Ivabradin: a sinuscsomó-aktivitás szelektív csökkentésével, bradikardizálva növeli a diastole idejében a coronariatelődést. Kevés adat van microvascularis an-

ginában pozitív hatásáról, míg obstruktív coronariabetegségben egyértelműen hatásos.

Sztatinok: antioxidáns és antiinflammatorikus hatásuk révén javítják az endothelfunkciót, hasznosak lehetnek microvascularis anginában, különösen magas LDL-szintnél. Ajánlottak: szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin.

Ösztrogének: menopausában az ösztrogénhiány patogenetikai tényező az endothelfunkció károsodásában, ezért microvascularis anginában ösztrogénhiány esetén adásuk javasolható, bár hosszú távú hatásuk nem egyértelmű.

Fájdalom megélését csökkentő gyógyszerek: béta-blokkolók, aminophyllin (lásd előzőleg). Az imipramin (triciklikus antidepresszáns, dibenzo-azepin-származék) jelentősen csökkenti a fájdalom megélését, és megelőzi a mellkasi fájdalmakat, de kedvezőtlen mellékhatásai (cardialis, ingerületvezetési zavarok) korlátozzák a használatát. Egyéb szedatívumok a fájdalom megélésében jó hatásúak lehetnek, első választandóként benzodiazepinszármazékok ajánlhatóak. Tekintve a fájdalom megélésében és a gyógyszerhatásban mutatkozó, jelentős individuális különbségekre, amennyiben egyik típusú szedatívum nem hatásos, érdemes másikkal próbálkozni.

Nem gyógyszeres kezelések

Gerincvelő elektromos stimulációja, transcutan elektromos idegstimuláció: nem elterjedt, nem rutin eljárások, még kevés tapasztalat van alkalmazásukkal.

Kardiovaszkuláris rehabilitáció: minden esetben javasoltak, különösen az egyéb terápia mellett refrakternek imponáló tünetek esetében. Fizikai és pszichikai értelemben is javíthat a beteg állapotán. A beteg individuális teljesítőképességére adaptált, megfelelően adagolt aerob mozgásformák, kardiotréning javíthat a terhelési tolerancián, csökkentheti a mellkasi fájdalmat és javíthatja a fájdalom megélését is. Más mozgásformák ún. relaxációs gyakorlatok, mint a jóga vagy taj-csi, a szimpatikotóniát csökkentve hatásosak. Pszichológusi segítség a gyakran előforduló, pszichológiai-pszichiátriai betegségekben szenvedőknél különösen javasolt, a centrális idegrendszerre kedvező mentális hatásokon kívül a szimpatikus idegrendszer tónusát is kedvezően csökkentő (ezáltal a MVA tüneteit mérsékelhető) meditációs gyakorlatok, speciális pszichológiai technikák elsajátítása révén.^{1, 2, 3, 4, 28, 92, 93, 94, 95, 96}

Elsődleges akut MVA

Akut MVA-ra, akut coronaria szindrómára utalhat: az akut mellkasi fájdalom, angina pectoris; a nyugalmi EKG-n ST- és/vagy T-eltérések; a biomarkerek enyhe emelkedése elsősorban troponin, myoglobin.

Koronarográfián a normális vagy közel normális coronariák; a vazokonstriktor ágensekkel (acetil-kolin, ergonovin) nem kiváltható epicardialis coronaria spasmus.

Noninvazív vizsgálatok: CCTA, PET-CT MRI leletei.

A kezelés akut coronaria szindróma és MVD esetében egyaránt intenzív osztályos elhelyezés, a hemodinamikai és egyéb állapottól, tünetektől függően: antianginás, antiarrhythmias, thrombocytágregáció-gátló kezelés, antikoaguláció. A myocardiumkontrakció, perfúzió javítására ACE-gátlók és béta-blokkolók adhatóak, akut coronaria szindróma és akut MVD eseteiben egyaránt, utalva az ESC, EAPCI, ACC/AHA irányelvekre.^{1, 2, 3, 4, 28, 94, 95, 96, 97, 98}

Microvascularis variáns angina

Igen ritka, ezért kevés epidemiológiai klinikai adat áll rendelkezésre. Eltérően a Prinzmetal „variáns” anginától – amelynél akut coronaria stenosis áll fenn –, microvascularis variáns angina esetében az ST-eleváció mellett koronarográfiával strukturálisan és funkcionálisan ép coronariákat észleltek acetil-kolin teszt során. Kezelésében az akut MVA kezelésében ismertettek mellett a Rho-kináz (ROCK) inhibitor fasudil kivédheti az acetil-kolin indukálta microvascularis spasmust, növelve a sejtbeli Rho-kináz aktivitást, de nehezen elérhető. A ROCK-ok különféle fontos sejtfunkciókat közvetítenek, mint például a sejtforma, a mozgékony-ság, a szekréció, a proliferáció és a génexpresszió, amelyekről ismert, hogy hozzájárulnak a szív- és érrendszeri betegségekhez.^{1, 2, 3, 28, 94, 95, 97}

CMVD obstruktív coronariabetegségben

Diagnózis: károsodott hyperaemiás áramlás a CFR, FFR mérésével. **Invazív módon:** koronarográfia, **noninvazíve:** myocardialis perfúziós képalkotó módszerrel (PET-CT, MRI). A lokális/diffúz coronariabetegség és MVD elkülönítése: az FFR és CFR konkordanciáján és diszkordanciáján alapul (lásd az „Invazív vizsgálatok” c. részben).

Iatrogen CMD

Technikailag sikeres percutan coronariaintervenciók (PTCA-PCI) és szívsebészeti beavatkozások (ACBG) után ritkán, de kialakulhat a biomarkerek emelkedése által jelzett myocardialis károsodás. Ennek hátterében distalis okklúzió vagy embolizáció állhat (utóbbi a vena saphena graft PCI-je után gyakoribb, mint a natív coronariákon).

Diagnózis: a beavatkozás utáni 48 órában a troponin 5-szöröse a normál értéknek, elhúzódó ischaemia jelei (több mint 20 percig tartó mellkasi fájdalom vagy ischaemiás ST-eltérések, új patológiás Q-hullám megjelenése, az áramlás csökkenésének angiográfias jelei, embolizáció, a viabilis myocardium csökkenése vagy új falmozgási zavar kialakulása képalkotó módszerrel.

Kezelése: invazív módon: ballonfelfújás, elzárás módosítása, a trombotikus anyag aspirációja, gyógyszer-

3. táblázat. Másodlagos MVD egyéb kardiológiai betegségekből

Betegség	A CMVD feltételezett patofiziológiája	Coronaria áramlás eltérés	A coronariaáramlás paramétereinek prognosztikai értéke	CFR-t javító kezelés terápiai lehetőségek	Diagnosztika vizsgáló módszerek
HCM	az intramuralis coronariák remodelingje, markáns felvastagodás és lumenszűküllet	a hypertóniával arányos, csökkent hyperaemiás MBF	a csökkent hyperaemiás MBF független előjelzője a cardiovascularis halálzásnak, a szívelégtelenség vagy tartós kamrai tachycardia kialakulásának	akoholos vagy műtéti setalis ablatio antiischaemiás, antiaritmiás szerek	echokardiográfia, CMR koronarográfia
DCM	endothel diszfunkció csökkent microvascularis denzitás, a microvasculatura extravascularis kompressziója a megnövekedett kamrai töltőnyomás következtében	csökkent CFR már a betegség korai stádiumában	a csökkent hyperaemiás MBF független előjelzője a cardiovascularis halálzásnak, a szívelégtelenség kialakulásának a CFR megtartása független előjelzője a CRT kezelés eredményeként kamrafunkció javulásnak	konzervatív kezelés: diuretikumok (kacs és aldosteron antagonisták), béta-receptor-blokkolók, ivabradin ARNI, vazodilatátor: (hidralazin–dihidralazin) digitális trimetazin Q10 obstruktív coronaria betegségnél PCI megfelelés esetén szívtranszplantáció CRT	echokardiográfia, CCTA, CMR, koronarográfia
Szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval (HFpEF)	szisztémás proinflammatorikus állapot, mely a microvascularis coronaria endothel inflammációjához vezet	csökkent CFR		konzervatív terápia:	echokardiográfia, CMR
Aortastenosis	megnőtt hemodinamikai terhelés, amely a balkamrai szívizomtömeg növekedésével csökkenti a diastolés perfúziós időt, mely kedvezőtlen a myocardium vérellátására	csökkent hyperaemiás áramlás, mely a stenosis súlyosságával korrelál		konzervatív terápia aorta műbillentyű beültetés (TAVI)	echokardiográfia, CMR
Myocarditis	endothelsejtek gyulladása, endothel diszfunkció	csökkent CFR	a csökkent CFR és a hyperaemiás MBF előjelzője a nemkívánatos eseményeknek kialakulása	immunszuppresszió, aferezis, szívelégtelenség kezelése	EKG, echokardiográfia, CMR
Amyloidosis	intramyocardialis coronaria erek diffúz media infiltrációja vagy obstrukciója az amyloidlerakódás miatt	csökkent nyugalmi MBF, csökkent hyperaemiás MBF, csökkent CFR		primer: kemoterápia szekunder: alap és társbetegségek kezelése	echokardiográfia, CMR koronarográfia
Sarcoidosis	a gyulladás vagy granuloma okozta microvascularis kompresszió coronaria trombózis	csökkent hyperaemiás MBF a gyulladással összefüggően		immunszuppresszió	echokardiográfia, CMR
Tako-tsubo vagy sressz cardiomyopathia	több ér, epicardialis spasmus, myocardialis, emelkedett katecholamin szintcardiotoxicitás	csökkent balkamra funkció csökkent CBF		antiischaemiás, antiaritmiás kezelés	echokardiográfia, CMR koronarográfia
Anderson-Fabry-betegség	X-kromoszómához kapcsolódó örökítő betegség, több szervet érint, a szívben lerakódó glikoszíngolipidek myocytá hipertrophia révén HCM-szerű kép alakul ki – balkamra funkciózavar, szívizom hegesedéssel			alfa-galaktozidáz	echokardiográfia, CMR, PET

Rövidítések: CBF: coronaria véráramlás; CFR: coronaria áramlási tartalék; CMR: cardialis mágneses rezonanciás képalkotás; CRT: cardialis reszinkronizációs terápia; CCTA: cardio komputertomográfias angiográfia; DCM: dilatativ cardiomyopathia; HCM: hypertrofiás cardiomyopathia; HFmrEF: szívelégtelenség mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval; MBF: myocardialis vérátáramlás; MVD: microvascularis coronaria-betegség; PCI: Percutan coronaria interventio^{1,2,3,4, 28, 93, 94, 101}

sen: thrombocytáaggregáció-gátlók, nitroprusszid-nátrium, kalciumcsatorna-blokkolók.

Metaanalízisek felhívják a figyelmet, hogy a stabil anginás betegeknek, kis myocardialis ischaemiás rizikóval a PCI nem javítja a betegség kimenetelét, nincsenek evidenciák, amelyek szerint a PCI a konzervatív kezeléssel jobban csökkenti a halálozást és a nem halálos infarktust.^{1, 2, 3, 28, 97, 98, 99, 100}

Másodlagos MVD egyéb kardiológiai betegségekben

A kardiológia betegségekben kialakuló másodlagos CMVD patofiziológiáját, a coronariaáramlás eltéréseit, paramétereinek prognosztikai értékét, a betegségek diagnosztikáját, valamint a kezelési lehetőségeket összefoglalóan az alábbi 3. táblázatban ismertetjük.

Megbeszélés

A microvascularis coronariabetegség és a háttérben álló microvascularis diszfunkció diagnosztikája és terápiája a betegség heterogenitása és a relatíve kevés rendelkezésre álló adat, evidenciák hiányában igen összetett, bonyolult, idő- és költségigényes feladat. A nonobstruktív ischaemiás szívbetegség (INOCA), az elsődleges MVA-CMVD felismerésére a meghatározott, egységes diagnosztikai kritériumok figyelembevétele szükséges. Hangsúlyozni kell, hogy ez a kórkép még mindig jelentősen alulreprezentált a hazai orvosi gyakorlatban is. Kevésbé közzismert, hogy a kezeletlen CMVD éppoly – különösen nőkben gyakoribb – súlyos szövődményekhez (szívinfarktus, szívelégtelenség stb.) vezethet, mint az obstruktív coronariabetegség, valamint probléma az is, hogy a nonobstruktív ischaemiás szívbetegségnél sok esetben nem alkalmazzák az ajánlott terápiát. Ezért is fontos, hogy az anginás, hypertóniás, pozitív terheléses EKG-tesztnél a „negatív koronarográfia” lelet esetén INOCA-CMVD-re gondoljon a kardiológus, egyéb noninvazív vizsgálatokat javasolva erre a kórképre felhívja a kezelőorvos figyelmét. A CMVD rosszabb prognózisa a diagnosztikai alulértékelés, a noninvazív eljárások kellő mértékű alkalmazásának hiányából adódik.

Ma már hazánkban is a noninvazív kardiológiai képalkotó eljárások fejlődésével a coronariaáramlás indexeinek mérése lehetséges: például a noninvazív CTFFR meghatározása nagyobb diagnosztikus pontossággal rendelkezik a lézióspecifikus ischaemia azonosítását illetően az invazív FFR-méréshez képest. A hazai gyakorlatban még mindig elsődleges terheléses EKG-nál pedig érdemes az ESC ajánlása alapján az új preteszt valószínűséget (PTP) figyelembe venni, amelynek bevezetése azt is jelzi, hogy nem szükséges a beteget rutinszerűen közvetlenül invazív kivizsgálásra irányítani, kivéve akut MVA esetében, és/vagy ha a klinikai vagy egyéb adatok nagymértékben utalnak az obstruktív coronariabetegségre. Invazív kivizsgáláskor pe-

dig nonobstruktív coronariabetegyeknél a MVD-re utalható indexek: CFR, FFR, IMR mérésével lehetne az esetleg a háttérben álló CMD-t igazolni, ám a hazai viszonylatban (noha a FFR-mérés finanszírozott és az adozin is elérhető), ezek meghatározása szemlélet- és eszközhiány miatt gyakran elmarad. Az ajánlások szerinti noninvazív vizsgálatok (CCTA, PET, MRI) viszont egyre inkább elérhetőek.

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, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
2. **Kunadian V, Chieffo A, Camici PG és mtsai:** An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J 2020; **41**: 3504-3520.
3. **Szaunder I:** A microvascularis coronariabetegség diagnosztikája és kezelése. A magyarországi helyzet sajátosságai. LAM 2021; **31**: 11–25.
4. **Szaunder I:** Microvascularis coronariabetegség. Kisért – nagy probléma. Medicina, Budapest, 2021.
5. **Mueller XM:** Microvascular Anatomy of the Heart. Lasers for Ischemic Heart Disease Springer Berlin. 2001. 8-18.
6. **Fonseca AD, Antunes PE, Cotrim MD:** The Morphology, Physiology and Pathophysiology of Coronary Microcirculation. Intech Open 2016..
7. **Feigl EO, Neat GW, Huang AH:** Interrelations between coronary artery pressure, myocardial metabolism and coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol 1990; **22**: 375-390.
8. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Physiology of Coronary Microcirculation. In: Coronary Microvascular Dysfunction. Springer-Verlag Italia. 2014. 3-43. doi <https://doi.org/10.1007/978-88-470-5367-0>
9. **Knaapen P, Camici PG, Marques KM és mtsai:** Coronary microvascular resistance: methods for its quantification in humans. Basic Res Cardiol 2009; **104**: 485–498. doi: 10.1007/s00395-009-0037-z.
10. **Beyer AM, Gutterman DD:** Regulation of the human coronary microcirculation. J Mol Cell Cardiol 2012; **52**: 814-821.
11. **Johnson NP, Gould KL, De Bruyne D:** Autoregulation of Coronary Blood Supply in Response to Demand. JACC Review Topic of the Week. 2021; **77**:18:2335-2345 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.293>
12. **Deussen A, Ohanian V, Jannasch A és mtsai:** Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. J Mol Cell Cardiol 2012; **52**: 794-801.
13. **Vane JR, Anggard EE, Botting RM:** Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; **323**: 27-36.
14. **Bassenge E, Heusch G:** Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990; **116**: 77-165.

15. **Motz W, Vogt M, Rabenau O és mtsai:** Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am. J Cardiol* 1991; **68**: 996-1003.
16. **Funk CD:** Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; **294**: 1871-1875.
17. **Schölkens BA:** Kinins in the cardiovascular system. *Immunopharmacology* 1996; **33**: 209-16.
18. **Peters-Golden M, Henderson WR:** Leukotrienes. *The New England Journal of Medicine* 2007; **357**: 1841-1854.
19. **Frishman WH, Grewal P:** Serotonin and the heart. *Annals of Medicine*. 2000; **32**: 195-209.
20. **Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE:** Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders *Circ Res*. 2021; **128**: 136-149.
21. **Heusch G, Baumgart D, Camici P és mtsai:** Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischaemia in humans. *Circulation* 2000; **101**: 689-694.
22. **Izzo Jr L:** The sympathetic nervous system in acute and chronic blood pressure elevation. In Oparil S, Weber MA Ed: *Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney* 2nd ed. Philadelphia. Elsevier. 2005. 60-76.
23. **Fyhrquist F, Saijonmaa O:** Renin-angiotensin system revisited. *J Internal Medicine* 2008; **264**: 224-36.
24. **Ferrario CM:** Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006; **47**: 515-21.
25. **Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB és mtsai:** The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflam* 2014; **2014**: 689360.
26. **Crea F, Montone RA, Rinaldi R:** Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 2022; **86**: 1319-1328
27. **Bugiardini R, Merz CNB:** Angina with „normal” coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA* 2005; **293**: 477-84.
28. **Crea F, Camici PG, Merz CNB:** Coronary microvascular dysfunction: an update *European Heart J* 2014; **35**: 1101-1111.
29. **Lamendola P, Di Franco A, Tarzia P és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction. An update. *Recenti Prog Med* 2011; **102**: 329-337.
30. **Masi S, Rizzoni D, Taddei S és mtsai:** Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *European Heart J* 2021; **42**: 2590-2604.
31. **Patel MR, Peterson ED, Dai D és mtsai:** Low diagnostic yield of Elective Coronary angiography *N Engl J Med* 2010; **362**: 886-895.
32. **Aribas E, van Lennep JER, Elias-Smale SE és mtsai:** Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovascular Research*, 2022; **118**:3: 763-771.
33. **Chen Ch, Wei J, AlBadri A és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction. Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016; **81**: 3-11. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1002.
34. **Timmis A, Townsend N, Gale CP és mtsai:** European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; **41**: 12-85.
35. **Chim CL, Krum H, Lip GHY:** Complications of hypertension: The Heart. in: Crawford HM, diMarco jP, Paulus W (eds): *Cardiology* (3rd ed). Mosby-Elsevier, Philadelphia, 2010. 541-553.
36. **Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI:** Hypertension: A Disease of the Microcirculation? *Hypertension* 2006; **48**: 1012-7.
37. **Zhou W, Brown JM, Bajaj NS és mtsai:** Hypertensive coronary microvascular dysfunction: A subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J* 2020; **41**: 2366-2375.
38. **Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S:** Hypertensive heart disease. Etiology and Pathogenesis of Systemic hypertension. In *Cardiology* (3rd ed) Mosby:-Elsevier, 2010, 515-517.
39. **Riaz K, Alan D, Forker AD, Ahmed A:** Hypertensive Heart Disease, E medicine. *medscape.com/article/162449*, 1-47.
40. **Szaunder I:** A hypertoniás szívbetegeés, mint önálló klinikai entitás, új jelentéstartalommal. In: Szaunder I. (szerk.): *A hypertoniás szívbetegeés monográfiája*. Vox Medica Kiadó Kft., Budapest, 2011. 25-29.
41. **Szaunder I:** Hypertoniás cardiomyopathia-hypertoniás szívbetegeés. In: *Kardiológia és hipertológia gyakorló orvosoknak*. Gyakorló Orvos Könyvtára. Medicina, Budapest, 2017. 373-384.
42. **Szaunder I:** Hipertóniás szívbetegeés. *Magyar Belorv Arch* 2019; **2**: 87-94.
43. **Hung MY, Hsu KH, Hung MJ és mtsai:** Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010; **40**: 1094-103.
44. **Fairweather D:** Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; **8**:3: 49-59.
45. **AlBadri A, Lai K, Wei J és mtsai:** Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) *PLoS One*. 2017; **12**: e0177684.
46. **Schroder J, Mygind ND, Frestad D és mtsai:** Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; **24**: 100370.
47. **Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S és mtsai:** Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; **94**: 3232-8.
48. **Kaufmann PA, Gnecci-Ruscone T, Schafers KP és mtsai:** Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 103-109.
49. **Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G és mtsai:** Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1387-93.
50. **Grundy SM:** Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 635-43.
51. **De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ és mtsai:** Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation* 2011; **19**: 5-18.
52. **Czernichow S, Greenfield JR, Galan P és mtsai:** Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. *J Hypertens* 2010; **28**: 325-32.

53. **Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S és mtsai:** C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41:** 1468-1474.
54. **Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K és mtsai:** Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart* 2004; **90:** 750-754.
55. **Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC és mtsai:** Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; **30:** 1837-43.
56. **Benita T, Lili Barsky L, We J és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic J Medicine*. 2021; **88:** 561-571.
57. **Koskinas KC:** Appropriate use of non-invasive testing for diagnosis of stable coronary artery disease An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 2014; **12:** 19.
58. **Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F és mtsai:** International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; **250:** 16-20.
59. **Radico F, Cicchitti V, Zimarino M és mtsai:** Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: Practical Considerations for Diagnostic Tests. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014; **7:** 453-463.
60. **Fihn S D, Blankenship JC, Alexander KP és mtsai:** ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64:** 1929-1949.
61. **Zaya M, Mehta PK, Merz CN:** Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63:** 103-109.
62. **Montone RA, Meucci MC, De Vita A, Lanza GA és mtsai:** Coronary provocative tests in the catheterization laboratory: Pathophysiological bases, methodological considerations and clinical implications. *Atherosclerosis* 2020; **318:** 14-21.
63. **Jansen TP, Konst RE, Elias-Smale SE és mtsai:** Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; **78:** 1471-1479.
64. **Del Buono MG, Montone RA, Camilli M és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol* 2021; **78:** 1352-1371.
65. **Mangiacapra F; Viscusi MM, Verolino G és mtsai:** Invasive Assessment of Coronary Microvascular Function. *J. Clin Med* 2022; **1:** 228.
66. **Van de Hoef TP, de Waard GA, Meuwissen M és mtsai:** Invasive coronary physiology: a Dutch tradition. *Neth Heart J* 2020; **Suppl 1:** 99-107.
67. **Ghobrial M, Arfah H, Gosling R és mtsai:** The new role of diagnostic angiography in coronary physiological assessment. *Heart*. 2021; **107:** 783-789.
68. **Usui E, Murai T, Kanaji Y és mtsai:** Clinical significance of concordance or discordance between fractional flow reserve and coronary flow reserve for coronary physiological indices, microvascular resistance, and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Euro Intervention* 2018, **20;** **14:** 798-805.
69. **Candrea A, Gallinoro E, van 't Veer M és mtsai:** Basics of coronary thermodilution. *J Am Coll Cardiol Interv* 2021; **14:** 595-605.
70. **Gulati M, Phillip D. Levy PD és mtsai:** 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*. 2021; **78:** e187-e285.
71. **Laddu AA, Alderon L, Chaitman B:** Exercise testing. In *Coronary Artery Disease*. Ed: Willerson JT, Holmes DR Jr. Springer-Verlag, London, 2015. 181-201.
72. **Rodgers G, Heinzman K:** ECG and Standard exercise Stress Testing. In: *Chronic Coronary Artery Disease*. Ed: De Lemos JA, Omland T. Elsevier. Philadelphia. 2018. 115-128.
73. **Balady GJ, Morise AP:** Exercise Electrocardiographic testing. In: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th edition. Ed: Bonow RO, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GE, Braunwald E. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2019. 154-173.
74. **Schindler TH, Dilsizian V:** Coronary Microvascular Dysfunction. Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis *JACC. Cardiovascular Imaging* 2020; **13:** 140-155.
75. **Schroder J, Prescott E:** Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease *Front. Cardiovasc. Med*. 2021.
76. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Transthoracic Doppler Echocardiography. In: *Coronary Microvascular Dysfunction*. Springer-Verlag Italia, 2014. 52-55.
77. **Galderisi M:** Diagnosis and Management of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Hypertensive Patient *American Journal of Hypertension*, 2011; **24:** 507-517.
78. **Nagueh, F, Otto A. Smiseth OA és mtsai:** ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29:** 277-314. doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011
79. **Galuszka OM, Steffens D, Friebe J és mtsai:** The value of speckle-tracking echocardiography for detection of coronary microvascular disease *European Heart Journal* 2017; **38** suppl_1, ehx502. P1800.
80. **Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O:** Coronary microvascular dysfunction. Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2014; **12:** 48-62.
81. **Feher A, Sinusas AJ:** Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic SPECT, PET, Ultrasound, CT and MR Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; **10:** e006427.
82. **Schindler TH, Dilsizian V:** Coronary Microvascular Dysfunction. Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis *JACC. Cardiovascular Imaging* 2020; **13:** 140-155.
83. **Ayub MT, Kalra D:** Coronary Microvascular Dysfunction and the Role of Noninvasive Cardiovascular Imaging Diagnostics (Basel). 2020 Sep; **10(9):** 679.

84. **Mathew RC, Bourque JM, Salerno M és mtsai:** Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; **13**: 1577-1590.
85. **Tesche CH, De Cecco CN, Albrecht MH és mtsai:** Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Radiology 2017; **285**: 17-33.
86. **Pelletier-Galarneau MP, Dilsizian V:** Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification *Curr Cardiol Rep.* 2020; **28**; **22**: 9.
87. **Danad I, Raijmakers PG, Appelman YE és mtsai:** Hybrid imaging using quantitative H215O PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2013; **54**: 55-63.
88. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Cardiac Magnetic Resonance. In: *Coronary Microvascular Dysfunction.* Springer-Verlag Italia; 2014. 61-63.
89. **Kramer CM, Barkhausen JR, Flamm SD és mtsai:** Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; **15**: 91.
90. **Rahman H, Scannell CM, Demir OM és mtsai:** High-Resolution Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques for the Identification of Coronary Microvascular Dysfunction *JACC: Cardiovascular Imaging* 2021; **14**: 978-986.
91. **Farber G, Kevin E, Boczar KE és mtsai:** The Future of Cardiac Molecular Imaging Seminars in Nuclear Medicine 2020; **50**: 367-385.
92. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Treatment of Primary CMD. in *Coronary Microvascular Dysfunction.* Springer-Verlag Italia. 2014. 195-213.
93. **Vancheri F, Longo G, Vancheri S. és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med* 2020; **9**: 2880.
94. **Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; **8**: 210-20.
95. **Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S:** Management of microvascular angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; **14**: 31-40.
96. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG és mtsai:** ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *Am Coll Cardiol* 2014; **64** (**24**): e139-e228.
97. **Merz NB, Pepine CJ, Walsh MN:** Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-based Therapies and Research Agenda for the Next Decade *Circulation.* 2017; **135**: 1075-1092.
98. **Collet JP, Thiele H, Barbato E és mtsai:** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2020; ehaa575.
99. **Jacqueline E, Tamis-Holland JE, Hani Jneid H, Harmony R. és mtsai:** Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; **139**: 891-908.
100. **Abdu FA, Mohammed A-Q, Liu L. és mtsai:** Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology* 2020; **145**: 543-552.
101. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** CMD in Myocardial Diseases. In *Coronary Microvascular Dysfunction.* Springer-Verlag Italia. 2014. 115-121.

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly
 Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ
 1015 Budapest, Ostrom u. 27.
 e-mail: drszauderipoly@gmail.com

VELÜNK ÉLŐ TÖRTÉNELEM

Czene Béla festészete

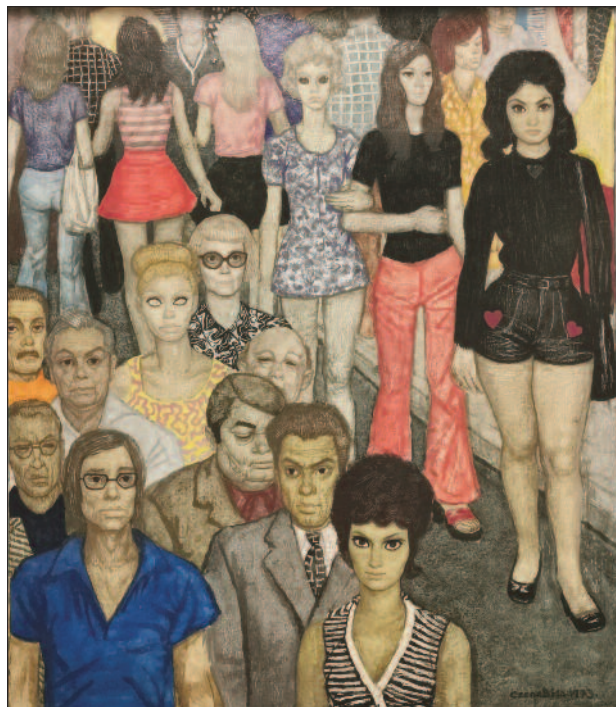
Mészáros Ákos

Aki sokáig él, az átélheti a korszakok változásait, részese lehet politikai és társadalmi fordulatoknak – a XX. század során ebből bőven kijutott az itt élő lakoságnak. Czene Béla *A valóság szerelmese* című, a Kieselbach Galériában bemutatott kiállításán nyomon követhetjük ezeket a történelmi és kulturális változásokat. Elénk tárul a harmincas évek neoklasszicizmusa, a római iskola hatása, azután az államosítás, az ötvenes évek, a Rákosi-korszak a szocreál elvárásaival, majd az úgynevezett kádári konszolidáció időszaka, amely egészen a kilencvenes évekig tartott. Czene Béla 1999-ig élt, és haláláig alkotó maradt. Felesége, Hikádi (Hikády) Erzsébet szintén festőművész volt.

Czene igazi kortárs művész volt. Mindig az éppen megélt időszak volt a témája. Képein megelevenedik a



Családom, 1951



Budapesti körkép, 1973

mindenkori jelen; az „itt és most” érdekelte. Realizmusa, finom naturalizmusa mindig az adott témához illő, egyáltalán nem bántó (mint manapság szerzte az országban a sok bronzba öntött zsánerszobor, melyek legtöbbje egyszerűen réme).

Czene Béla (1911–1999) művészcsaládba született. 1930 és 1933 között a Magyar Képzőművészeti Főiskolára járt, ahol Rudnay Gyula tanítványa volt. Mestere drámai mélységű realizmusát azonban maga mögött hagyta, és rátalált a harmincas évek neoklasszicizmusára, ahogyan kortársai közül többen is, például Molnár-C. Pál vagy Aba-Novák Vilmos. Gerevich Tibor ajánlására állami ösztöndíjjal kijuthatott Rómába, a Magyar Akadémiára. Ebből a korszakából származik a *Kis tér Rómában* (1939) című hangulatos képe is. Festményeinek többségét fatáblára készítette, temperával. A XX. század első felében, ahogyan a XIX. században is, a művészek még úgy gondolták, hogy életük folyamán úgynevezett főművet kell festeniük. Ilyen volt például Csók István elveszett nagyméretű képe, a Bá-



Nőrablás, 1939 – Hunor és Magor

thory Erzsébet. Czene Béla jelentős műve ebből a korszakból az 1939-ben készült Nőrablás (Hunor és Magor) című mozgalmas festménye. Az alkotáson képességeinek széles skálája megmutatkozik, amint a tájba illeszkednek a lovak és az emberek. Munkásságának egyik fő vonulata az aktfestészet – ezen a képen is láthatjuk, hogy e műfajban is jeleskedett. Az ábrázolt alakok arcvonásait Czene gyakran saját magáról és feleségéről mintázta. A modellpénz hiányával magyarázható, hogy a korai korszakában készült szinte valamennyi női aktjához hasonlóan Hikádi Erzsébet állt modellt a Hunor és Magor című képen szereplő nőalakokhoz is. A történet arról szól, legalábbis Kézai Simon krónikája szerint, hogy „valamikor nagyon régen Ázsia nyugati részén egy óriási termetű király uralkodott, akit Nimródnek neveztek. Két fia volt: Hunor és Magor. A két deli ifjú egy vadászat alkalmával pompás hímszarvast vett üldözőbe, mely őket messze-messze, a Meotis ingoványai közé csalta. A szarvas itt végképp eltűnt előlük. De egy szép erdő alján megigéző látvány tárult az ifjak szemébe. Színes sátrak között gyönyörű bolgár asszonyok és leányok kürtösök zenéjére táncot

lejtettek. Közöttük volt Dula fejedelem két tündérszép leánya is. A sok virágszál közül annyira kivált ez a két fejedelmi teremtes, hogy Hunor és Magor gyorsan határozva a nők közé vágtattak, s Dulának két leányát elragadták, majd hazatérve feleségül vették. Hunor leszármazottjai lettek a hunok, magor leszármazottjai pedig a magyarok”.

A római iskola hatására készült Czenének az a két nagyszerű festménye is, amelyek a Kieselbach Galéria kiállításán a Hunor és Magor mellett láthatók: az egyik a Királyok imádása, a másik a Krisztus és a gyermekek, 1934-ből. Finoman, szépen megfestett arcok, rendkívül színes ruhák, a háttérben pedig a mesés táj, amely magával ragadja a nézőt.

Czene Béla sokoldalú művész volt: nemcsak szép tájakat, mitologikus és bibliai kompozíciókat festett, hanem portrékat, önarcképeket, s utazásai nyomán a magyar falu világát is megörökítette. Az 1940-es évek elején számos tanulmányutat tett, hogy megismerkedjen a magyar parasztság életével. Témaötleteket gyűjtött, vázlatokat készített, amelyeket aztán budapesti otthonában dolgozott fel reprezentatív táblaképek for-



Krisztus és a gyermekek, 1934

májában. A feleségével közösen tett utazások során leginkább a Nógrád megyei Romhányban és Bánkon, valamint a második bécsi döntéssel 1940-ben visszatartott kalotaszegi falvakban dolgoztak. Az 1934-ben készült Kalotaszegi lányok című képe jól mutatja ezt a témaválasztást. Az ünnepi viseletbe öltött fiatal lányok és legények a vasárnapi istentiszteletről visszatérve vonulnak falujuk, talán éppen Magyarvalkó főutcáján. A néprajzi hitelességgel ábrázolt ruhák Malonyay Dezső *A kalotaszegi magyar nép művészete* című 1907-ben megjelent kötetének illusztrációit idézik.

Czene portréi közül kiemelkedik a Hármaskörkép (Önarckép a művész feleségével és bátyjával) című, 1935-ben készült alkotás. A festmény igazi kortörténeti dokumentum, a korabeli ruhák, a női divat, a férfiak öltönye mind a korszak jellegzetességei. Érdekesség, hogy az asztalon az újság a Nemzeti Sport egy lapszáma, melynek eredeti címlapja a kép mellett látható a kiállításon.

„A fennmaradt műveken jól megragadható Czene új stílusa. A képek foltrendszerét általában hangsúlyos körvonalakkal határolt homogén színmezők alkotják, amelyeket hegyes ecsettel a felületre rajzolt részletek egészítenek ki. Az arcok és a testek plasztikáját hasonló módon alakította: Czene a lokális színt rögzítő sötétebb alapra világosabb festékkel vékony vonalakat húzott, szinte a metszetek grafikai megoldásait alkal-



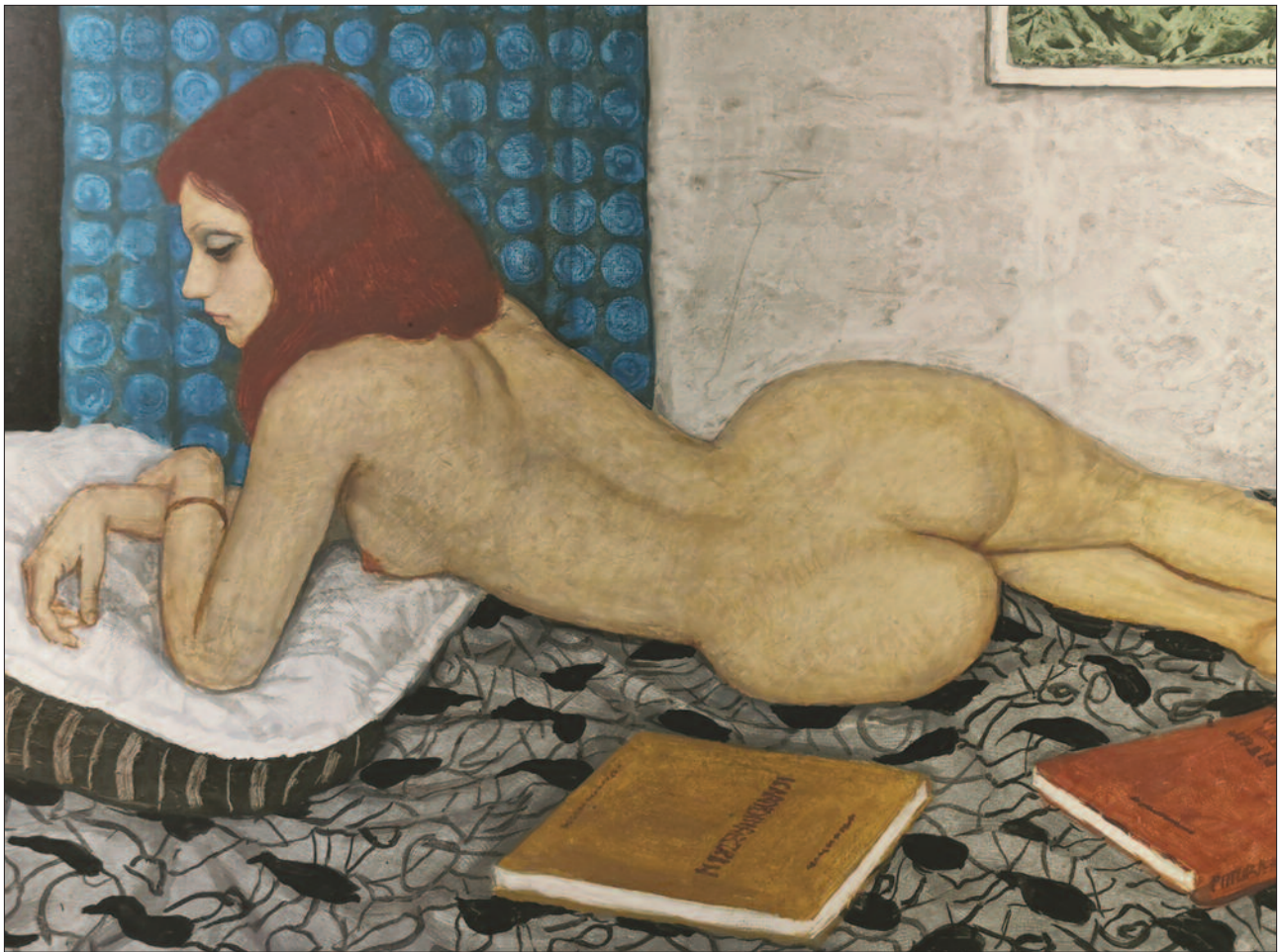
Kalotaszegi lányok, 1934

mazva. Ezt a felületképzést egyértelműen a quattrocento művészeitől tanulta, Boticelli, Ghirlandio vagy éppen Pinturicchio Rómában látott műveit tanulmányozva sajátította el” – olvashatjuk a galériában a falon, a magyarázó szövegek között.

A harmincas-negyvenes évek nyugodt alkotói korszaka után elkövetkezett a Rákosi-kor, amely sok mindennek mondható, csak éppen kiegyensúlyozottnak nem. 1946-ban még sokan elhitték, hogy a változások előbbre viszik az országot. Czene ekkor készült képei



Esti séta, 1963



Fekvő akt könyvekkel, 1975



Pesti zápor, 1963



Piazza di Spagna, 1985

a politikai propaganda céljait szolgálták. Ez idő tájt talán ő is elhitte még a szólamokat. Aztán nem sokkal később jött a keserű kijózanodás, az ötvenes évek.... Az 1951-ből származó Családom játék mackóval (1951)

vagy a nagyszabású A kazincbarcikai erőmű építése (1952), amit feleségével együtt festettek, hamisítatlan szocreál alkotások. Abban az időben a felemelkedés útja a párton keresztül vezetett, aki karriert akart csinál-



Kis tér Rómában, 1939



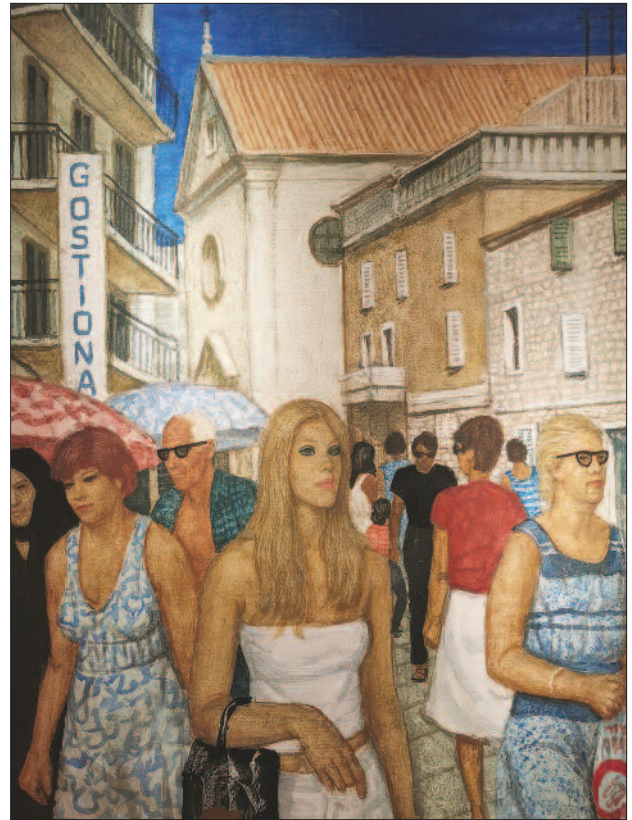
Perugiai emlék, 1980



Római utcarészlet Fiat 500-as gépkocsival, 1980



Fürdőben, 1979



Mediterrán utca, 1985



Lány napraforgóval, 1939



Hármas arckép, 1935

ni, annak muszáj volt ezt tudomásul vennie. Az évtized végén azonban Czene visszatért a saját stílusához. Ekkor alakult ki csak a rá jellemző festői világa, amelynek középpontjában a modern városi ember hétköznapijai, jellegzetes színterei és szereplői álltak, mindennek előtt a klasszikus eredetű, reneszánsz ihletésű, mégis modernizált női szépség.

Czene Béla alkotói életművének talán legizgalmasabb időszakát a hatvanas-nyolcvanas évek jelentik. Jómagam és a korosztályomhoz tartozók talán azért is nézzük szívesen az ekkor készült festményeit, mert mi is ebben az időszakban voltunk fiatalok. Az idősebb

korosztály tagjai szívesen emlékeznek e képek láttán arra, hogy mi volt akkoriban Budapesten, hogyan éltek az emberek a „legvidámabb barakkban”, ahogyan akkortájt nevezték Magyarországot. Czene jó megfigyelő volt, mindenová vitte a rajztömbjét, vázlatozott, sőt rengeteg fényképet is készített utcán, villamosmegállóban, presszóban, és ezekből az ihletadó vázlatokból festette képeit. A szép nő mindig is kedvelt témája volt a művészeknek. Czene rengeteg aktképet festett, ezekből is jelentős válogatást láthattunk a tárlaton.

Megjelent a Mértékadó 2022. július 4-i számában. Másodközlés, a kiadó és a szerző engedélyével.

AZ ÖRÖM MŰVÉSZETE

Art deco kiállítás a Nemzeti Galériában

Dr. Tulassay Zsolt

A Nemzeti Galéria 2022 nyarán nagyszabású, a XX. század első felének művészetét bemutató art deco kiállítással örvendeztette meg látogatóit.

„Az art deco olyan művészettörténeti fogalom, amely az 1925-ben rendezett párizsi nemzetközi iparművészeti kiállítás (*Exposition internationale des arts décoratifs et industriels modernes*) címéből alakult ki. Ezen a nagy seregszemlén már teljes pompájában mutatkozott be az újfajta iparművészeti irány, amely felhasználta a modern tárgytervezés adottságait, de a funkcion túlmutatóan tetszetőségre is törekedett. Az art deco szókapcsolatot először Le Corbusier írta le egy cikkében (még nem szakkifejezésként használva), éppen az itt felvonultatott tárgyak dekoratív jellegét kárhóztatva. Ennek az iparművészeti irányzatnak az újralfedezése az 1960-as években történt meg, amikor könyvek, kiállítások sora foglalkozott vele, és újra divatba jött a formatervezés minden területén. Ekkoriban alkotta meg Bevis Hillier művészettörténész a máig használatos art deco kifejezést. Az art deco jelenség elsősorban az iparművészet és a tárgykultúra területén ragadható meg – része ennek a tervezőgrafika, így a plakáttervezés is. A kifejezés inkább ízlésvilágot jelöl, mintsem pontosan definiálható, jól körülhatárolt stílust” – olvashatjuk a kiállításon.

Stílusok, kultúrák, tömör szerkesztés eredeti festői kifejezőerő, színek és formák keveredése, sokasága jelenti ezt a művészeti korszakot. A kultúrában a korszerű gondolatok megjelenése a századforduló európai nagyvárosainak terméke, amely elsősorban a modern nagyvárosi polgárság igényeit, ízlését, életvilágát tükrözte. Az I. világháború után vált közismertté új kreatív művészeti törekvésként az art deco is, amely átfogó kulturális jelenséggé képezte le a változó társadalmi fejleményeket. Az art decót az öröm művészetének nevezik, de talán pontosabb lenne a „felejtés vágya” művészetének hívni. A lényegét bizonyos dekadencia, az önfeledtség utáni vágyakozás is jellemzi, megjelenik az új nőideál, az erotika, a gondtalan szórakozás utáni sóvárgás, a felszíni csillogás, a fogyasztás öröme. Új médiumok, film, fotó, divatrajz, építészet széles távlatot nyitnak az átalakuló művészeti törekvések számára.

Az art deco művészetben a XX. századi modern törekvések kapnak helyet, a kubizmus, az expresszionizmus, a futurizmus jegyei, a konstruktivizmus hoza-



Farkas Endre: Ambrosia mustár, 1929

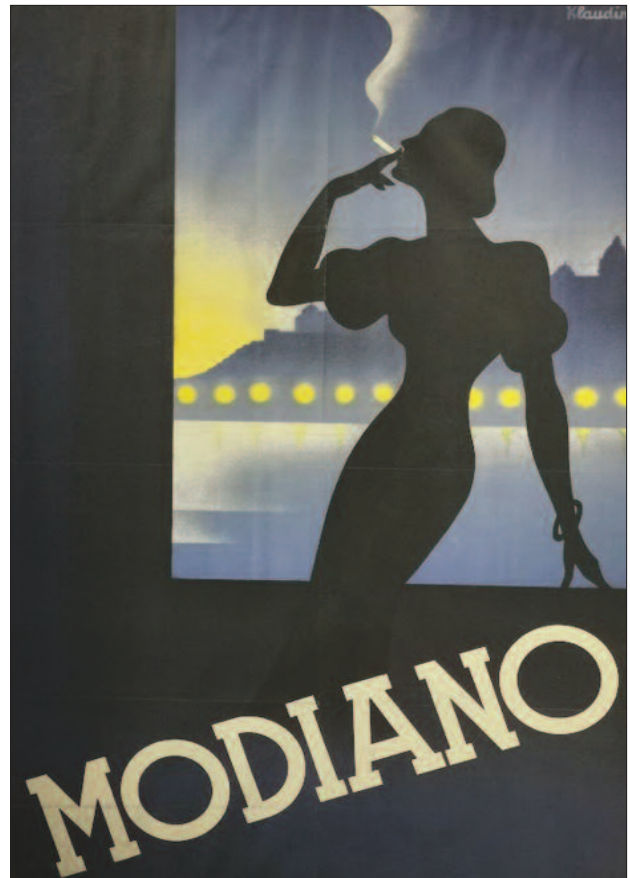
déka és a szecesszió dekorativitása. A grafikába fellelhető történeti stíluselemek is, a klasszicizmus, a biendermeier, de az egyiptomi művészet is.

„A több mint 250 kiállított műtárgy zömét nagyon ritkán vagy még soha nem mutatták be. Ez azonban nem esztétikai kvalitásaik miatt történt így, hanem sokkal inkább azon okból, hogy a plakát és reklám általában a pillanatnak és nem a jövőnek készül. A magyar gyűjtemények féltett és a nagyközönség előtt általában elzárt kincseinek sokasága kerül most reflektorfénybe” – írja Baán László főigazgató katalógusának előszavában.

A tárlaton elsősorban plakátok mutatják be a kor érzésvilágát, igazolva azt, hogy ez a korszak volt a fal-



Berényi Róbert: Modiano, 1929



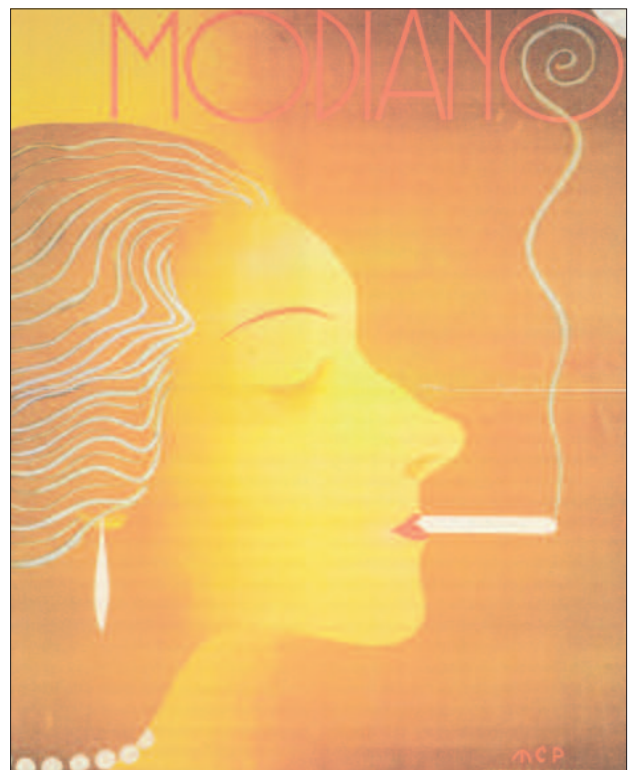
Klaudinyi László: Modiano, 1938

ragasz aranykora, hiszen már más módon hívják fel a szemlélődő figyelmét a környezet jelenségeire.

„A két háború közötti korszakban a magyar tervezőgrafika a nemzetközi élvonalba tartozott. A különböző országok grafikusai között erős kapcsolatok szövődtek, egymás munkáit a nagy nemzetközi szaklapok cikkeiből is ismerték, s ezekben gyakran szerepeltek magyar alkotók is. Az art deco iparművészetben egyértelmű vezető szerepet játszottak a franciák, akik a tervezőgrafikában is iránymutatóknak számítottak. A nemzetközi versenyt a különböző plakát- és világkiállítások, illetve a grafikai díjak és pályázatok biztosították” – olvasható a kiállításon.

Az art deco plakátok mindenekelőtt lehangoló hatásra törekedtek, s ennek számos eszköze lehetett: a szemkápráztató látványosság, az elegancia csillogása, az erotika csábítása, az egzotikum varázsa, a sebesség mámorja vagy az alvilág borzongató romantikája. A túlzás és hatásadás az art deco lényegéhez tartozik.

„A plakátok közül különösen figyelemre méltó Berényi Róbert Modiano (1929) című alkotása, amely megmutatja, hogy mennyire elmosódik a határ a művészetet megújító, a modern dizájnt megteremtő modernizmus/konstruktivizmus és az art deco között. A dekoratív stilizálás mellett az 1920-as évek közepétől a kereskedelmi reklámban fontos szerephez jutott a funkcionalizmus. Az egyszerű grafikai eszközökkel megoldott



Molnár-C. Pál: Modiano, 1929

kép, a lényegre törő, síkban, a térhatás mellőzésével színezett nyomat. Az alapszínnek mellett geometrikus formákkal, tisztán szerkesztett kompozícióval készült modernista alkotás. Érdekesség, hogy Konecsni György, a korszak másik nagy grafikusegyénisége, elkészítette ennek a plakátnak a szellemes parafrázisát (1938) a konkurens Senator cég számára. Munkája finom tónusátmenetekből épül fel, a cilindres úriember alakja a cigarettafüst álmokdén át sejlik fel. Konecsni megismételte a Berény képén látott, kör alakban ábrázolt piros száját, amint a füstöt kiengedi” – írja elemzésében Mészáros Ákos.



Konecsni György: Senator, 1938

Molnár C. Pál is készített plakátot Modianónak, amelyen finom vonalú női arc különböző árnyalatai kápráztatnak el. Az art deco kibontakozását, felvirágzását a polgárság és a város látványos fejlődése, gazdagodása is segítette.

A két világháború között, a gazdasági konszolidációval együtt, a hazai polgárság körében nőttek a fogyasztói igények. A korábban csak szűk körben elérhető „gyarmatárúk”, azaz egzotikus luxuscikkek – édesipari termékek (csokoládé), tea, kávé, nemesebb szeszitalok, mint a likőr és a pezsgő vagy a dohányárúk – fogyasztása szélesebb körben terjedhetett el. A cégek, élükön a dohány- és édesipari vállalatokkal, nagy



Jéges Ernő: Ovomaltine plakátterv, 1929

ívű reklámkampányokat folytattak. A termékeikhez kezdetől fogva társított egzotikum vonzereje nagyszerű formát nyert az art deco reklámgrafikában. Gyakori motívum lett a divatos városi nő vagy férfi: ezeken a plakátokon a fogyasztás öröme a modern életérzéssel fonódott össze. Nagy gondot fordítottak a színvonalas, feltűnő csomagolásra is, némely kis dobozremek kedves emléktárgyként, akár szobadíszként is szolgálhattak.

Az 1920-as évek végére Budapest megjelenése elérte a világvárosi színvonalat. A modern üzletportálok, kávézók és bisztrók gyökeresen átformálták a házsorok utcai szintjét, a mozik és mulatók, az esti fényreklámözön pedig a főútvonalak képét. Az alapvetően eklektikus jellegű fővárosban ez az új jelenség különös erővel vonta magára a figyelmet.

Az iparművészekkel és belsőépítészekkel együtt a modern építészek is szívesen terveztek üzletportálokat. Ennek része volt a cégek arculatát követő korszerű ti-



Deutsch Ernő József: Palmira szappan, 1930

pográfia, s ennek sok remek art deco üzletfelirat volt köszönhető. A város éjszakai képét a fényreklámokkal és a világító hirdetőoszlopokkal együtt meghatározták a kivilágított kirakatok és neonfeliratok is. Sok plakáton tükröződik a pesti nagyvárosi életnek ez a lüktető, nagyvilági hangulata.

A nagyvárosok egyre többféle lehetőséget biztosítottak a szórakozásra; az éttermek, színházak, mulatók, koncertek révén az elegáns öltözékeket a korábnál szélesebb körben viselték. Az új táncok is alakítottak a báli ruhákon. Mivel a gyors mozgás a csillogó, függesztett, mozgó díszítéseket még jobban kiemelte, a húszas évek közepén az alig térdig érő tánc- (charleston) ruhák felületét gyakran súlyos, gyöngyökből és flitterekből készült hímezések, rojtok díszítették.

A test vonalát követő, hosszú estélyik csak a harmincas évek elejétől tértek vissza, ekkortól viszont a drámai hatás sem volt szokatlan. A szőrme és a bunda az elegáns alkalmak elengedhetetlen kelléke volt a két világháború között, hiszen a kivágott, vékony muszlin- és selymestélyik nem melegítették viselőjüket. A húszas évek elegáns esti toalettje megjelent a legnagyobb szőrmedivatházak plakátjain is.

1920 után a budapesti újságok évekig temették a

világháború előtti orfeumkultúrát, ekkoriban ugyanis a látványos mulatságok helyett kártyabarlangok és pincekabaráék jellemezték a pesti éjszakai életet.

1931-től új korszak kezdődött: megnyitotta kapuit a Nagymező utcában a Moulin Rouge és vele szemben az Arizona – a kor két ikonikus luxusmulatója. A két lokál közönsége a középrétegtől a legelőkelőbb körökig ért, és kiegészült a városba látogató turistákkal. A nyugati vendégek számára olcsónak és egzotikusnak számított a budapesti éjszaka. Ennek sikeréhez az is hozzájárult, hogy Hitler hatalomra jutása után a legendás berlini lokálkultúrát felszámolták.



Deutsch Ernő József: Tiller görlök, 1927

A mulatók híre vonzóvá tette Budapestet, annak ellenére, hogy ez nem tartozott szorosan a város hivatalos idegenforgalmi imázsához. Hollywoodi sztárokat, gazdag előkelőségeket vagy épp az angol trónörököszt (a későbbi VIII. Eduárdot) is Budapestre vonzotta a város éjszakai életének híre.

1925-ben az amerikai Josephine Baker (többek között a legendássá vált banántáncossal) Párizsban egy éjszaka alatt robbant be az európai szórakoztatóiparba, és pár éven belül Európa körülrajongott sztárja lett. 1928-as turnéja, amelynek során Budapesten is fellépett, igazi világszenzáció volt.

A korszakban az európaiakat elbűvölte a tengerentúli afroamerikai kultúra, a charleston és a jazz. Baker produkcióinak egyik vonzereje az erotika volt, illetve sajátos, grimaszoló humora – de talán ennél is erősebben hatott a „vad”, „törzsi” imázs, amelyet menedzserével tudatosan alakítottak ki. Baker budapesti szereplését a parlamentben is megvitatták, ezért a fellépést megelőzően jóváhagyás céljából be kellett mutatnia a produkciót magas rangú tisztviselők előtt. Ezek után budapesti premierje is zajos sikert aratott.

Az 1920-as évekre a mozi minden társadalmi réteg legelterjedtebb szórakozási formája lett: az elit és a szegényebb rétegek egyaránt rajongtak a filmek csodavilágáért.



Réz Diamant Tibor: Royal orfeum, Baker, 1928

Ekkoriban épült ki a hollywoodi stúdiórendszer, alakultak ki a filmes műfajok: western, burleszk, vígjáték, kalandfilm, dráma, revüfilm, bűnügyi, misztikus vagy horrorfilm. A plakátok stílusukkal is utaltak a film témájára.

Kibontakozott a nagy sztárok kultusza, csillogó világukról a magazinok tudósítottak. A hangosfilm megjelenésével (az 1920-as évek végén) sok filmsztár karrierje ért véget, és új nevek tűntek fel. A sztárok különböző típusokat testesítettek meg: a drámai hősnő, a vágány hős, a vamp, a szépfű és a naiva-primadonna. Charlie Chaplin pedig mintegy a rendszer fölé magasodó állócsillag volt. A sztár arcképe központi motívum lett a filmplakátokon. A tervezők kevés, de hatásos színnel, szemet gyönyörködtető grafikává írták át a felhasznált sztárfotót. A nagyvárosi élet egyik szimbolikus helyszíne az áruház volt. Ez közvetítette a középosztály életmódjának ideáljait, szórakozássá tette a vásárlást, így a fogyasztás öröme az életmód része lett. Áruházak már a század elejétől nyíltak Budapesten; az 1926-ban megnyílt Corvin mégis azzal tűnt ki közülük, hogy nagyvonalú, klasszicizáló, art deco elemekkel dí-



Nemes László: Chaplin, Cirkusz, 1928



Bottlik József: Aranyágy, 1926



Réz Diamant Tibor: Atlantis, 1927



Sántori Schneider Lipót: Niniche, 1925



Bottlik József: A fekete angyal, 1926



Bottlik József: A hárem foglya, 1922



Markos György: Broadway melody, 1930



Deutsch Ernő József: Fiú ez a lány? 1926



Deutsch Ernő József: Féltékenység, 1928

szített épületében a külföldi nagyáruházak modern szolgáltatásait nyújtotta. Látványos plakátokkal hirdették a különböző szezonokat, termékeket.

Az áruházak nem árultak konfekciót, csak textilt, illetve kiegészítőket, kabátot, gombot, sapkát, fehérneműt stb. A ruhák végül vagy otthon, vagy egy házi varrónőnél, jobb esetben egy elegáns pesti szalonban, ritkábban pedig Párizsban készültek el – a társadalmi különbségeknek megfelelően.

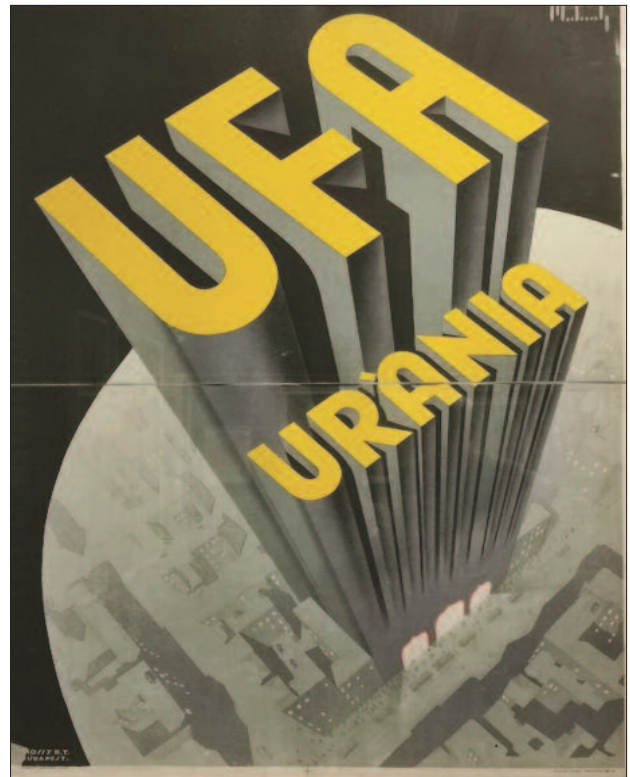
A népművészeti formakincs felhasználása révén a „nemzeti és modern” művészet megteremtésének jelszava az 1910-es évek szecessziós iparművészetének programja volt. Az 1930-as években ez új felfogásban



Réz Diamant Tibor: Taníts meg szeretni, 1925



Réz Diamant Tibor: Az Éjszaka virága, 1926



Muskovszki László: Ufa Uránia, 1931



Réz Diamant Tibor: Marica grófnő, 1926



Bottlik József: A szerelem halála, 1922



Pólya Tibor: Látogassa meg a Corvin áruházat!, 1926



Bardócz Árpád: Hotel Continental szálloda, Budapest, 1926



Faragó Géza: Corvin áruház megnyílt, 1926



Ifj. Richter Aladár: Megnyílt a Szent Gellért hullámfürdő, 1935

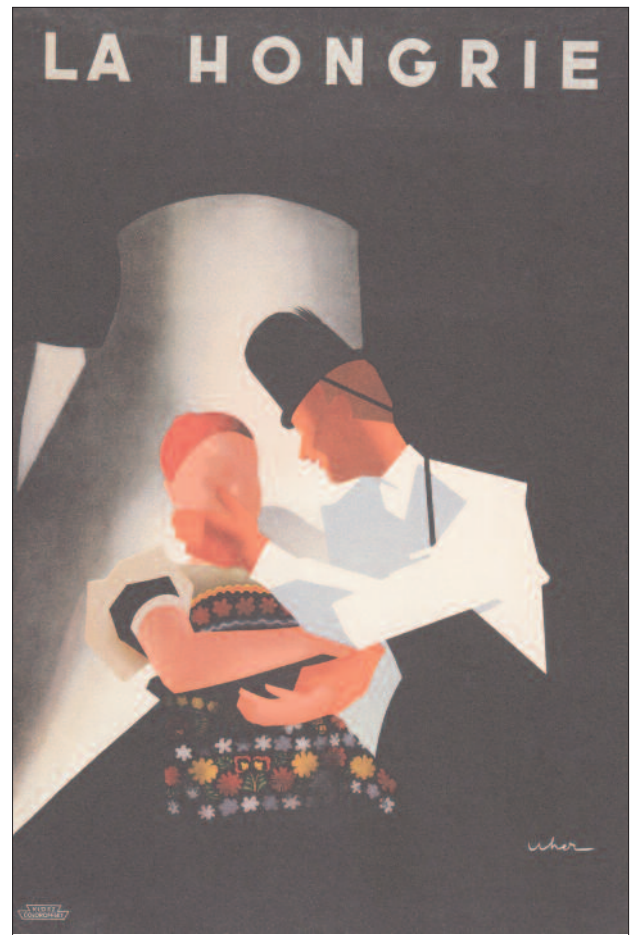
jelent meg: megújult az érdeklődés a népi motívumvilág iránt, amelynek modern átdolgozása sokszor art deco jellegű megoldásokat eredményezett. Ilyen szellemben fogant népművészeti motívumok díszítették a legkülönbözőbb használati tárgyakat és nyomtatványokat: bútorokat, faliszőnyegeket, kerámia dísz tárgyakat, termék csomagolásokat, a Budapesti Nemzetközi Vásár emléktárgyait és nem egy könyvkötést. A kereskedelmi plakátokon feltűntek népi alakok és motívumok is, amelyek még a márkanévek választását is befolyásolták.



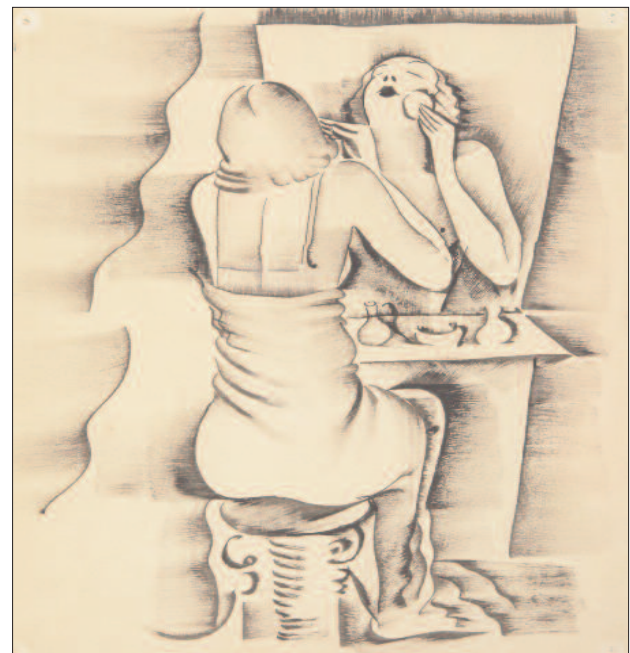
Gara Arnold: Dobozka fedéllel, törülköző női akttal, 1922

Sajátos ízt ad a magyar art decónak a népművészeti elemek felhasználása. Különösen jellemző ez a külföld felé irányuló turisztikai plakátokon, amelyek egy idilli, természeti szépségekben és folklórban gazdag ország egzotikus képét festik. Uher Arisztid a modern hatást kiváltó, megbontott képsíkon egy fényvel átítított enteriört vetít elénk, amelyben a mezőkövesdi viaseletet villantja fel. A korban az operettek és a revük is bővelkedtek a magyar népzene, néptánc, népviselet elemeiben. A magyar operett, korszakokon át kedvelt kulturális exportcikknek számított, amelyben gyakran népies fantáziavilág jelent meg. Kálmán Imre Marica grófnő című operettjének 1925-ös német filmváltozatához készült Réz Diamant Tibor plakátja, amely a főhősnőt stilizálva, a mézeskalács figurák stílusában mutatja be.

A világháború után a női testkultúra, elsősorban a mozi hatására jelentősen átalakult. Az arcfestés elfogadottá vált a polgári réteg körében is, sőt a vörös száj az erotika és az egészség jelképe lett. A női divat révén az eddigieknél nagyobb testrészlet vált láthatóvá, így a bőrápolás a tiszta külső, nemcsak az egészség, hanem az elegancia és az erotikus megjelenés részévé is vált. A kozmetikumok, parfümök, krémek mutatós, vonzó,



Uher Arisztid: La Hongrie, 1931



Molnár-C. Pál: Illusztráció Sacy von Blondel (Megyeri Sári) verses kötetéhez, 1934



Molnár-C. Pál: Nő kutyával, 1935



Molnár-C. Pál: Nemzetközi Eucharisztikus Kongresszus, 1938



Molnár-C. Pál: Balaton, 1932



Bottlik János: Orion logó



Orion Rádiógyár: Zeneszekrény, 1936–1938 (Sik Béla tulajdona)



Konecsni György: Szent István Év, 1938

figyelemfelkeltő csomagolást is igényeltek, ami a művészi doboz csomagoláskultúráját is létrehívta.

Molnár C. Pál verseskötethez készített illusztrációja és Gera Arnold díszdoboz a törekvések művészi példái.

A toronyházakkal teli nagyváros képe fontos szerepet játszott a kor építész iparművészetében. Így például Maróti Géza életművében, akinek munkásságát már korán jellemezték art deco jegyek, így a Parisiane Műlató, a mai Új Színház díszítését. A toronyház motívum számos festő plakátján jelent meg (Bottlik János, Muskovszky László).

A XX. század első évtizedének jellegzetessége a modern technika és a rádió iránti rajongás. A legismertebb rádiómárka az Orion volt, amelynek logóját, kiadványait és a cég egész arculatát is Bottlik János tervezte.

Ezt az art deco arculatot monumentális hatású, lehangoló látványelemek jellemezték. Már a márkanév is kozmikus képzéstársítást keltett, a glóbusz és a csillagok gyakran visszatérő elemek a plakátokon. Az indián totemet és maszkot is idéző háromfejes logó, amely a hang minden irányba terjedését szimbolizálja, a cég gyártmányain egészen a hatvanas évekig használatban volt.

Az állam egyre bátrabban élt a plakát és a reklámkampány eszközeivel, tevékenységében kiemelt jelentőségűek voltak az emlékévek, a kiállítások vagy a vi-



Tábor (Taupert) János: Meinl tea, 1929



Tábor (Taupert) János: Janina cigaretta hüvely és papír, 1929

lágkiállítás. Ezekben az állami és egyházi képviselet gyakran együttesen jelent meg, és a Szent István-i ál-lameszme jegyében e kettő eleve összefonódott.

1938-ban jól megtervezett reklámkampány vezette be az első királyunk halálának 900 évfordulója alkalmából rendezett Szent István-évet és a Budapesten megtartott Eucharisztikus Kongresszust. Az eseményeket látványos dizsetek kísérték. A hivatalos ábrázolás egyszerre öntötte formába a nemzeti-keresztény ideológiát és egy dinamikus, modern ország képét.

„A kiállítás nagy feladatot vállalt azzal, hogy a plakát műfajából kiindulva a korszak egész vizuális kultúráját bemutatja: folyóiratok, reklámok, könyvek, képes magazinok illusztrációi, illetve iparművészeti tár-



Lukáts Kató: Weekend csónakmotor, 1933

gyak: bútorok, kerámia- és üvegművek, ruhák, cipők, kiegészítők, kották, jelmeztervek, bútortervek, építészeti rajzok is szerepelnek a tárlaton” – írja Baán László főigazgató.

A kiállítás messzemenően, magas szinten teljesítette nagy és fontos feladatát.

Forrás:

1. Art Deco Budapest – Plakátok, tárgyak, terek 1925–1938. A Nemzeti Galéria kiállításának katalógusa.
2. Mészáros Ákos: A szépség, az életöröm iránti igény. Art Deco kiállítás a Nemzeti Galériában. Mértékadó, 2022. augusztus 8–14.
3. A kiállítás magyarázó szövegei.

A BEFEJEZETLEN KATEDRÁLIS

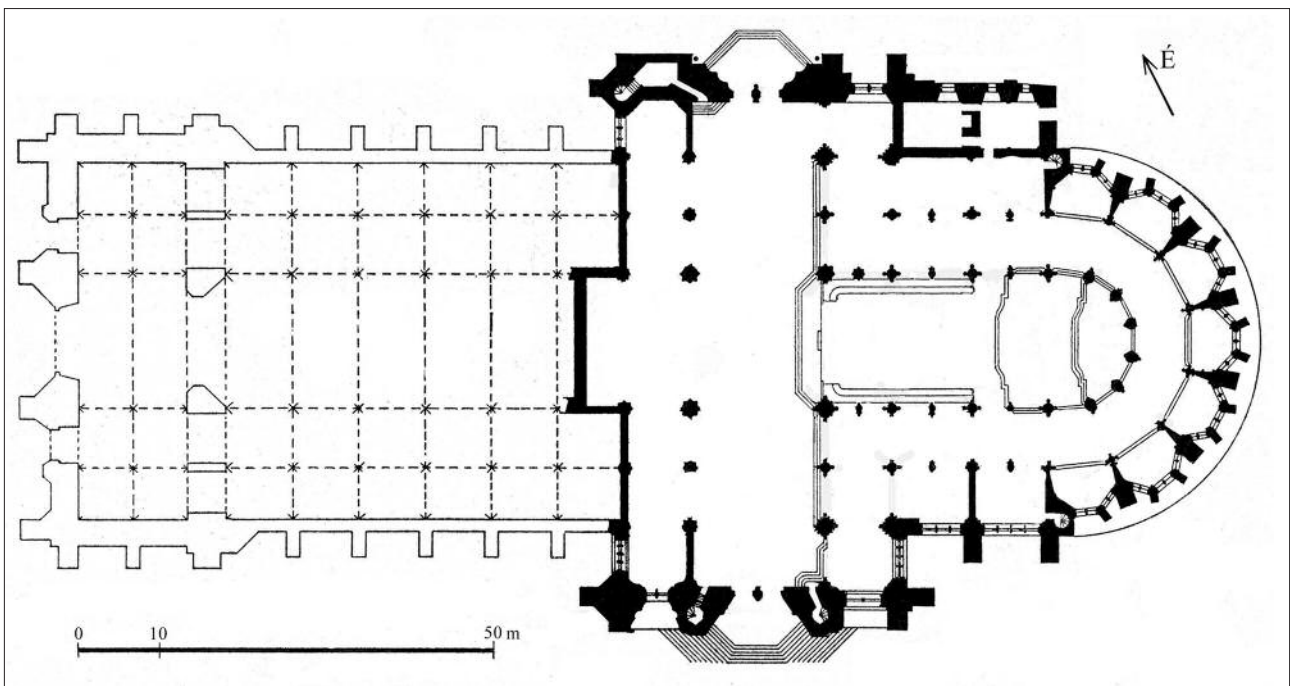
Dr. Krutsay Miklós

Beauvais Párizstól 85 km-re, északra fekvő kisváros. Szt. Péter tiszteletére szentelt, püspöki székesegyházát 1225-ben kezdték építeni, gótikus stílusban. Az építők és a tervezők hatalmas méretekben gondolkodtak (1. ábra), és a munkát a szentéllyel kezdték (2. ábra). Ennek 46,8 m belmagassága az amiens-i katedrálisét (42,3 m) is meghaladja. Boltozata 1284-ben beomlott, de a belső pillérek számát megnövelve újjáépítették. A kereszthajó a XVI. sz. első feléből származik, és a szentélynél még magasabb (48,5 m). Erre épült rá 1569-ben a hatalmas négyzeti torony, amely 153 m-es magasságával a templomot az akkori világ legmagasabb építményévé tette. A pillérek azonban tartósan nem bírták el a torony súlyát, ezért az négy év múlva összeomlott, és többé nem építették fel. A polgárok – anyagiak hiányában – a főhajó építését sem tudták megkezdeni, így a templom máig is csupán szentélyből és kereszthajóból áll (3. ábra). Bejáratai a kereszthajó két végéből nyílnak. A déli, kettős főkapu szárnyai gazdagon faragottak (4. ábra). Felette hatalmas rózsablak díszel (5. ábra). A szentélyt körüljáró-folyosó és hét tagból álló kápolnakoszorú övezi. A fényt a

XIV.-XVI. századból származó színes üvegablakok bocsátják be (6. ábra). A szentély északi falához építve található a világ legrégebbi (1305), működőképes, mechanikus, harangjátékos órája, amely a hold képeinek változásait is mutatja (7. ábra). Tőle balra egy 1868-ban készült, rendkívül bonyolult szerkezetű, hatalmas asztrológiai óra áll (tervezője: A. L. Vérité, 8. ábra). Ez utóbbinak 90 000 alkatrésze és 52 számlapja van. Tíz szakember négy évig dolgozott rajta. Mutatja a dátumot, a hold fázisait, a nagyobb városok helyi idejét, a szentek ünnepeit, a húsvét napját stb.

Az épület megerősítésére a külső támpilléreket még a középkorban vasrudakkal kötötték össze. Az 1990-es években a kereszthajó beomlásának megelőzésére a belső pillérek közé fából és acélból készült támaszokat szereltek, míg el nem döntenek, hogy mi legyen a végleges megoldás az épület stabilizálására. A felállványozott tér láttán a látogatóban olyan érzés támad, mintha bármely pillanatban a feje omlhatna az épület.

A templom melletti, várszerű, volt püspöki palota ma múzeum (9. ábra). 1420-tól Beauvais püspöke a hírhedt Pierre Cauchon volt, aki VII. Károly francia ki-



1. ábra. A székesegyház alaprajza



2. ábra. A támpillérekkel övezett szentély



4. ábra. A déli kapu



3. ábra. A székesegyház délről



5. ábra. A déli oldalhomlokzat rózsablaka



7. ábra. A középkori óra



6. ábra. A székesegyház belseje



8. ábra. Az asztronómiai óra



9. ábra. A püspöki palota bejárata

1. táblázat. Néhány középkori katedrális egyes méretei

Helység, név	Főhajó magasság (m)	Főhajó szélesség (m)	Magasság- szélesség arány	Alapterület (1000 m ²)
Beauvais Szt. Péter	48,5 (kereszthajó)	16	3	-
Köln Szt. Péter	43,4	12,5	3,5	7,9
Amiens Notre Dame	42,3	12,1	3,5	7,7
Sevilla Santa Maria	42	15	2,8	11,5
Nantes Szt. Péter és Szt. Pál	38,5	14,1	2,7	-
Reims Notre Dame	38	14,6	2,6	6,6
Chartres Notre Dame	37,5	16,4	2,3	5,2
Párizs Notre Dame	35	12	2,9	5,5
Strassbourg Notre Dame	32	16	2	6
Rouen Notre Dame	28	11,3	1,2	-

rály ellenzékéhez tartozott, és a Franciaország egy részét megszállva tartó angolok pártján állt. A város népe 1429-ben kiűzte őket, ekkor Cauchon Rouenba, az angolok főhadiszállására menekült. Amikor a franciákat lelkesítő és győzelemre vezető Jeanne d'Arc, az „orleansi szűz” a királlyal viszálykodó burgundiak kezébe került, azok eladták az angoloknak. Az utóbbiak kívánságára 1431-ben, a roueni egyházi bíróság, Cauchon elnökletével, eretnokség ürügyével pert indított ellene és kivégeztette. Minthogy Cauchon nem térhetett vissza egyházmegyéjébe, a pápa – az angol király óhajára – 1432-ben lisieux-i püspökké nevezte ki. 1442-ben bekövetkezett halála után az ottani katedrálisban temették el (síremléke elpusztult, de csontjait megtalálták). III. Callixtus pápa 1456-ban felülvizsgálta a pert. Jeanne d'Arc-ot ártatlannak nyilvánította, a püspököt pedig a per elfogult vezetése miatt 1457-ben eretnekként posztumusz kiközösítette. 1920-ban Johannát szentté avatták.

A XII-XIII. században alapított, gótikus katedrálisok hosszú ideig, sokszor nemzedékeken át épültek. (A kölni dóm építése csak 1880-ban fejeződött be.) A vá-

rosok versengtek, hogy templomuk minél hatalmasabb legyen. Az alapterület növelése helyett inkább a magasba törtek (l. az 1. táblázatot). A viszonylag keskeny főhajó felett roppant magasságba emelkedő, az ég felé közelítő boltívek Isten, a város és az építők dicsőségét voltak hivatva hirdetni, mert a funkció nem igényelte ezeket a túlzott méreteket és a velük járó költséget. Beauvais-ban jutottak el odáig, hogy a korabeli technikával a magasságot már nem tudták tovább növelni a beomlás veszélye nélkül. A kísérletért nagy árat fizettek, de a világ gazdagabb lett egy csodálatos torzóval.

Irodalom

Crabbe JP, Mangé C, de Mercey O: L'heure de Vérité. Monelle-Hayot, 2021.

Entz G: A gótika művészete. Corvina Kiadó, Budapest, 1973.

Lübke W, Semrau M: Die Kunst des Mittelalters. P. Neff Verl. Esslingen, 1923.

Szentkirályi Z: Az építészet világtörténete. II. Képzőművészeti Alap Kiadóvállalata, Budapest, 1980, 146–170.

HIBAJAVÍTÁS

A Magyar Belorvosi Archívum 75(2022) évf. 2-3. számában,
Krutsay Miklós: *Kirándulások Eger környékére* című cikkében,
a 121. oldalon, a bal felső ábra aláírása helyesen:

7. ábra. A feldebrői altemplom

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 szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

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

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve 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 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 figyelembevételére 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 kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikus javasoljuk általában írni:** a társtudományok 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 odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezzék 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 mástól 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 kitaras 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 cím rövidítések (*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.

TARTSA EVIDENCIÁBAN!



KÉTSZERES HATÓANYAG-TARTALOM NAPI EGYSZERI ADAGOLÁS



- ✓ Igazoltan lerövidítheti a hasmenéses epizódok időtartamát.^{1, 2}
- ✓ Kedvezően befolyásolhatja egyes hasmenés-típusok – pl. szekrécios hasmenések – lefolyásának súlyosságát.^{1, 2, 3}
- ✓ Klinikai vizsgálatokkal alátámasztottan hatásos az antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés (AAD) kezelésében és megelőzésében.^{1, 4, 5, 6}
- ✓ Nem befolyásolja az antibiotikumok farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. Így az egyedüli probiotikus gyógyszer, amely minden antibiotikummal egy időben alkalmazható.^{1, 3, 4, 5, 7}
- ✓ In vitro és klinikai vizsgálatokkal alátámasztottan csökkentheti az antibiotikum disszociált *Clostridium difficile* fertőzés kiújulásának kockázatát!^{1, 3, 8, 9, 10}

1. Enterol alkalmazási előírás, www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis. | 2. Szajewska et al: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update; *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Apr;51 (7): 678-688. doi: 10.1111/apt.15659. Epub 2020 Feb 13. | 3. Arató András: Perzisztáló hasmenés – Gyermekorvos Továbbképzés XX. évfolyam 4. szám 118-123. | 4. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 42 (7): 793-801. doi: 10.1111/apt.13344. | 5. Guarner F, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017 Global Guideline World Gastroenterology Organisation, 2017. | 6. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea; H. Szajewska & M. Kolodziej; *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 793-801. | 7. Schäfer Eszter: Antibiotikum- és clostridium *difficile*-asszociált hasmenés; Probiotikumok szerepe a megelőzésben – Háziorvos Továbbképző Szemle 2021; 26: 129-131. | 8. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review; Margret I Moré; *Alexander Swidsinski; Clinical and Experimental Gastroenterology* 2015; 8: 237-255. | 9. Surawicz CM, et al. 2000 The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. | 10. Goldenberg JZ, Yap C, Lytyn L, Lo CKF, Beardley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.

enterolprobiotikum.hu

A tájékoztatás egészségügyi szakembereknek szól. A gyógyszer részletes alkalmazási előírát megtekintheti itt: <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis> Enterol Forte 500 mg belseges por.

 **Alikval[®]**
50 mg vildagliptin

 **Alikval[®] Duo**
50 mg/1000 mg vildagliptin/metformin

 **Lonamo[®]**
100 mg szitagliptin

GLIKÉMIÁS EGYENSÚLY KÖNNYEDÉN



Egis – 10 év tapasztalat
DPP-4-gátlásban³



tartósan javítják
a vércukorszintet^{1,2}



hatékonyan csökkentik
a Hb_{1c} értéket^{1,2}



kedvező
mellékhatásprofil^{1,2}

Referenciák: 1. G.Derosa et al. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacological Research* 100 (2015) 127–134; 2. D.R. Matthews et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519–29; 3. NEAK, PUPHA adatbázis

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslatogató kollégáinkhoz/ key account manager kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu. Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékéről további tájékoztatás kapható az orvoslatogatójánál található információs anyagokból. Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon!

Árinformáció	Fogy. Ár (Ft)	TB támogatás (Ft)	Eü támogatás (%)	Tértési díj (Ft)	Közgyógyon kiváltható
Alikval 50 mg tabletta 60x	4605	3224	70	1381	✓
Alikval Duo 50 mg/1000 mg filmtabletta 60x	3896	2727	70	1169	✓
Lonamo 100 mg filmtabletta 30x	4484	3139	70	1345	✓

 **Egis**
diabetológia
Partner a diabétesz kezelésében

