

A nők egészségéről és betegségeiről

Helyzetkép a XXI. század elején

A nők egészségéről és betegségeiről

Helyzetkép a XXI. század elején

Harc a női szívekért alapítvány
Budapest, 2019

Szerkesztő:
Dr. Masszi Gabriella PhD

Lektorálta:
Prof. Dr. Ács Nándor, Prof. Dr. Szalay Ferenc

ISBN 978-615-00-6542-7

Kiadó: *Harc a női szívekért* alapítvány

Nyomdai kivitelezés: Scriptor Kft.

Tartalom

Bevezető	7
Epidemiológia: a nők életesélyeiről Magyarországon európai kitekintéssel (<i>Masszi Gabriella</i>)	9
A terhesség fiziológiája és patológiája Gyakorlati útmutató (<i>Béres László</i>)	14
A PCOS gyakorlati szempontjai (<i>Béres László</i>)	24
A nők nemi működésének endokrinológiája a változás korában és az után (<i>Várbíró Szabolcs</i>)	33
A hormonhiányos állapot klinikuma és terápiás lehetőségei (<i>Várbíró Szabolcs</i>)	36
Kardiológiai rizikó stratifikáció, rizikótényezők (<i>Bártfai Ildikó</i>)	47
Iszkémiás szívbetegségek (<i>Zámolyi Károly</i>)	56
Ritmuszavarok (<i>Zámolyi Károly</i>)	74
Szívelégtelenség (<i>Masszi Gabriella</i>)	90
A metabolikus háztartás zavarai (<i>Császár Albert</i>)	99
Diabétesz (<i>Dr. Kovács István</i>)	107
Perifériás érbetegségek nőkben (<i>Farkas Katalin</i>)	120
A stroke jellemzői nőkben (<i>Dr. Szegedi Norbert</i>)	132
Az endokrin háztartás megbetegedései (<i>Takács Eszter</i>)	153
Gasztroenterológiai betegségek (<i>Schuller János</i>)	214
Autoimmun betegségek, a reuma a nők betegsége? (<i>Újfalussy Ilona</i>)	232
Mozgásszervi megbetegedések (<i>Rojkovich Bernadett</i>)	254
A nők lelki betegségei (<i>Erős Erika, Rihmer Zoltán</i>)	264
A szerzőkről	

Bevezető

„Azok vagyunk, amiben hiszünk.”
(Anton Csehov)

Az évek múlásával egyre világosabban körvonalazódik, hogy a nők biológiai és élettani különbségei megnyilvánulnak a betegségeikben is. Ennek a könyvnek az a szándéka, hogy az egyes szakterületek kiváló képviselői révén segítse az érdeklődő olvasót abban, hogy milyen speciális szempontokat, ismereteket kell szem előtt tartani és alkalmazni az egyes megbetegedések tüneteinek, diagnosztikájának és terápiájának észlelése és kialakítása során, ha az illető beteg nő. Hiánypótló műnek szánjuk, és reméljük, haszonnal fogják forgatni a családorvos és szakorvos kollégák, de hasznos olvasmány lehet az orvosi pályára készülő ambiciózus diákok számára is.

Az online információk ma már szinte végtelen tárháza legalább annyira elbizonytalanítja, mint amennyire segíti a szakma iránt érdeklődőket, mivel számos redundáns és fölösleges információval találjuk magunkat szemben az első keresésre, miközben az igazán alapos munkák nem könnyen és nem mindig elérhetőek. Fontos jelentősége lehet emiatt egy ilyen összefoglaló, a különböző szakterületeket mégis magába foglaló, kellően részletező és előre meghatározott szempont szerint összerendező munkának. A nők betegségeinek gyógyítását számos különböző szakma képviselői együttesen végzik, ezért nőgyógyászok, belgyógyászok, immunológus, reumatológus, gasztroenterológus, endokrinológus, angiológus, neurológus, lipidológus kollégák, pszichiáterek és kardiológusok közreműködésével született meg ez a könyv is. Mint minden sokszerzős műben, ebben a könyvben is előfordulhatnak átfedések, bár az egyes fejezetek szerzői mindig más nézőpontból közelítik meg az adott témát. Így ez inkább előnyére, mint hátrányára szolgál

a mű egészének és a szerkesztő éppen ezért nem is akarta korlátozni a szerzőket abban, hogy teljes képet igyekezzenek nyújtani a saját szakterületükön. Az elsődleges szempontunk az volt, hogy az elméleti háttér összefoglalása mellett a gyakorlati szempontokat helyezzük az előtérbe, és ezzel praktikus segítséget nyújtsunk a betegellátás napi gyakorlatában.

Reméljük, könyvünk betölti ezt a szerepet és hasznos fogódzót tud nyújtani kollégáinknak a nők gyógyítását és a betegségeik megelőzését célzó munkájukban. A szerzők meg vannak róla ugyanis győződve, hogy a nőket – mint a társadalmi élet más területein – a gyógyításban is csak akkor tudjuk egyenjogúan és egyenrangúan kezelni, ha a különbségeiket mind az élettan, mind a kórélettan mind a diagnosztika és a terápia szempontjából figyelembe vesszük.

Masszi Gabriella

Epidemiológia: a nők életésélyeiről Magyarországon európai kitekintéssel

Masszi Gabriella

Magyarországon, Európa szívében 1981 óta csökken a népesség. 1980-ban 10 millió 709 ezren voltunk, a bűvös 10 milliós népességszámot 2011-ben hagytuk el, és 2018-ban 9 millió 778 ezerre fogyott a lakosság száma, az elmúlt közel negyven évben a természetes szaporodást a népességi mutatóban sajnos a fogyás váltotta fel. A gazdasági fejlettségünkhöz mérten az egészségügyi kilátásaink elmaradnak a várttól. A születéskor várható átlagos élettartam férfiak esetében 2018-ban 72,4 év, míg a nőknél 78,9 év volt és mindkét adat elmarad a közép-európai országokban várható átlagértékektől, bár az elmúlt 40 évben Magyarországon mindkét nem esetében lassú, fokozatos javulás volt tapasztalható. Így pl. 1980-ban a férfiak számára 65,4 év, a nők számára 72,7 év volt születéskor várható átlagéletkor. Összességében azonban kb. 5 évvel maradtunk le az Európai Unió országaitól és ennél kedvezőtlenebb mutatók csak Romániában, Ukrajnában és Szerbiában voltak tapasztalhatóak a 2016-ban kimutatott statisztikai adatok alapján, vagyis a tennivalók a prevenció terén meglehetősen sürgetőek.

2017 szeptemberében a WHO Budapesten tartotta a 63. regionális ülését, ahol 53 tagország képviseltette magát ötszáznál több küldöttel. A régió pozitív és negatív irányú változásait tekintették át, és az egyes országok speciális gondjait is figyelembe vették. Megállapítást nyert az a pozitív tendencia, hogy a régióban az átlagosan várható élettartam 2017-re meghaladta a 77 évet, a férfiak átlaga 74,4 év volt, míg a nőké 81 év. A születéskor várható egészséges életévek száma is növekedést

mutatott, 68 életév fölé emelkedett a régióban; a nőknél az átlag 70,5 év, míg a férfiaknál 65,6 év lett. A 30-69 évesek korosztályában a nem fertőző betegségek miatti halálozás arányszáma is lefelé tendált, és ugyanígy csökkent a korai, úgynevezett „idő előtti halálozás” is a legtöbb országban 2-3%-kal. 2025-re a szakemberek 40%-os csökkenésben bíznak. Az egészségpolitikában is egyre nagyobb hangsúlyt kap a nemzetközi együttműködés. Több területen történtek közös előrelépések, így például hazánk a dohányzás visszaszorításában a WHO-val való szoros együttműködésben jelentős eredményeket ért el nemzetközi összevetésben is, amikor 2011-ben bevezették a zárt közterületen való dohányzás teljes tilalmát. Jakab Zsuzsanna, a WHO regionális igazgatója hangsúlyozta azonban, hogy az egészségügy mellett szociálpolitikai és családtámogatási téren is további, kormányzati ciklusokon átívelő programokra van szükség. A térség egyik jelentős gondja a 18 éven felülieket érintő elhízás prevalenciája. Ez a férfiakat és a nőket egyaránt sújtó probléma; a teljes népesség 21%-át, illetve 23,4%-át érinti. Különösen aggasztó, hogy a 11 évesek körében minden harmadik gyermek a túlsúlyosak közé tartozik. A dohányzás különösen elterjedt a nők és a fiatalok körében, és az alkoholfogyasztás tekintetében is „előkelő” a helyezésünk a világranglistán. Az összes halálozás tekintetében a szív és érrendszeri megbetegedések, a szívinfarktus, a stroke és a daganatos betegségek vezetnek a nőknél és a férfiaknál egyaránt, ezért Magyarországon a Nemzeti Népegészségügyi Stratégia kialakítása során új célokat fogalmaztak meg. A halálozási arány csökkentését, annak az EU átlaghoz való közelítését, és a születéskor várható élettartam növekedését tűzték ki célul, melyet a lakosság egészségtudatosságának fejlesztése, és ennek nyomán a szív és érrendszeri kockázati tényezők csökkentése révén kívánnak elérni.

Igen fontos ugyanis az a tény, hogy bár az általános életkilátások javulnak, de azok mértéke regionálisan, egyes területekre lebontva jelentős különbségeket mutat. Így például a 2003-2006-ban született és Budapest II. kerületében, a magyar átlaghoz képest igen jó életkörülmények között élő emberek kb. 11 évvel hosszabb életet remélhetnek a magyar-szlovák-ukrán határ háromszögében található Bodrogi közti kistérség lakosságával egybevetve. Az előbbi helyen a várható élettartam 79,4 év,

ez Hollandiáéhoz hasonlítható, míg az utóbbiban 68,3 év, ami pedig a Moldovában várható élettartamot idézi.

A magyarországi életkilátások nemzetközi összehasonlításban kedvezőtlen adata csak lassan és fokozatosan számolható fel, és részben történelmi okokkal magyarázható. A II. világháborút követő évtizedekben a várható élettartam növekedésének az oka Magyarországon és Nyugat Európában egyaránt a fertőző betegségek visszaszorításában, elsősorban a TBC, illetve a gyermekkori végzetes kimenetelű infekciókból származó halálozás felszámolásában rejlett. A nők egyenjogúságuk kivívásával, munkába állásukkal, a két vagy három műszakos munkarend kialakításával, e kockázati tényező tekintetében is beérték a férfiakat. A szív és érrendszeri rizikófaktorok széles körű elterjedésével a „gyengébb” nem körében is a szív és érrendszeri megbetegedések vezetnek a halálloki statisztikákat.

A magyar nők egészségi állapotának felmérését 2004-2007 között két keresztmetszeti szűrőprogram keretében interdiszciplináris megközelítésben végezte el a Magyar Menopauza Társaság a nőgyógyászok, a Magyar Kardiológus Társaság a kardiológusok és az Országos Alapellátási Intézet – a családorvosok bevonásával MENOKARD I és II címmel.

Ezek a szűrővizsgálatok az Amerikai Szívgyógyászok Szövetsége (American Heart Association) által 2003-ban meghirdetett „Go Red for Women” mozgalom első hazai felkaroló programjaként jelentek meg. A MENOKARD a változó kor környékén sokasodó kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepét, jelentőségét és megszervezett terápiás befolyásolását tűzve ki célul. A „Go Red for Women” mozgalom korábban abból indult ki, hogy a kardiovaszkuláris betegségek napjainkban éppúgy érintik a nőket, mint a férfiakat, sőt a nőknél az arányuk egyre inkább fokozódik. A halálozási adatok férfiak esetében 40-50%-kal csökkentek az intervenciók hatására, ám nőknél a helyzet nem változott, sőt kismértékben romlott is. Az európai statisztikák is hasonló arányokat mutattak: a halálozási adatok szerint több nő hal meg kardiovaszkuláris betegségben, mint férfi (44%, ill. 38%), és a koszorúér betegségek miatti elhalálozás mellett az agyi események statisztikai mutatói is kedvezőtlenek a nők számára. 2005-ben ezért az Európai Kardiológus társaság is létrehozta a „Women at Heart” mozgalmat, amelyet abban az évben

az Európai Kardiológus Társaság konferenciájának egyik kiemelt témájává is tettek.

Hazánkban 2004-2007 között a MENOKARD I-II programban tudományos igényességgel történt epidemiológiai felmérés és szükség szerinti intervenció a változó korú nők szív és érrendszeri rizikója szempontjából. A MENOKARD I program során elsőként 17 kiválasztott menopauza ambulancián a szakemberek több ezer önként megjelent nőn végeztek el kardiovaszkuláris szűrővizsgálatot, majd az ezt követő, a körzeti orvosok által irányított hasonló szerkezetű MENOKARD II. program keretén belül is több mint 6000 nő részesült diagnosztikai és terápiás ellátásban. Az derült ki, hogy ezeknek a nőknek a körében a hipertónia közel 30%-ban, a hiperkoleszterinémia több mint 70%-ban, az elhízás pedig 80% körüli arányban fordult elő. Tudjuk, hogy az ismert kockázati tényezők közül a magas triglicerid szint, az alacsony HDL-koleszterin, a diabetesz, az elhízás és a depresszió nőknél nagyobb mértékben növeli a kockázatot, mint férfiaknál. A MENOKARD I-II vizsgálatba bekerült közel tízezer nő szív és érrendszeri rizikója a programban tervezett egy éves követés és gondozás eredményeképpen szignifikánsan csökkent.

2010-ben megkezdődött és 74 szakmai szervezet 85 önkéntes vezetőjének az összefogásával folyamatban van Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja, melynek során a lakosság körében több mint ezerötyszáz helyszínen, spontán jelentkezések alapján végeznek szűrővizsgálatokat. E szűrőprogram keretén belül 2010 és 2018 között több mint 6 millió vizsgálati eredmény született. Így a megelőzés vonatkozásában szív és érrendszeri megbetegedések, metabolikus tényezők, légúti megbetegedések, szem és bőrbetegségek tekintetében diagnosztikus vizsgálatokra, ugyanakkor az egészséges táplálkozás, a mozgás, a sport és az egészség kapcsolatát erősítő életmódbeli és életvezetési tanácsadásra került sor, ami az egészségtudatos életmód kialakításában nyújtott döntő segítséget a szűrőprogram résztvevőinek. Megállapítást nyert, hogy a résztvevők körében az elhízás, a magas vérnyomás, a metabolikus rizikófaktorok jelenléte meghatározó, pedig az önkéntes szűrésre nyilván csak azok jelentkeztek, akiknek az egészségtudatos szemlélet már legalább részben sajátja volt.

Irodalom

1. KSH-STADAT Néesség. „A születéskor várható átlagos élettartam http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001b.html
2. Fazekas Erzsébet: „Mértányosabb és fenntartható egészségügyet – a budapesti WHO ülés összefoglalója IME 2017/ 10/ 18-21. oldal
3. Józan Péter, Halálozási viszonyok és életkilátások a 21. század kezdetén a világ, Európa és Magyarország népességében Magyar Tudomány 2008/10. <http://www.matud.iif.hu/2009/09okt/11.htm>
4. Császár A, Tóth K, Ács N, Kardiovaszkuláris rizikó becslés a menopauzában – MENOKARD Program. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 2005; 10:90-5.

A terhesség fiziológiája és patológiája

Gyakorlati útmutató

Béres László

A terhességi komplikációk patogenetikájáról

Egy fogamzóképes korú nő reprodukív egészségének felmérése kapcsán fontos szempont, hogy minél szélesebb körben kerüljenek felismerésre azok az anyai okok és biológiai mechanizmusok, amelyek egy jövőbeni terhesség kedvező vagy kedvezőtlen kimenetelét meghatározzák. Kimutatták, hogy az infertilitás és a reprodukív zavarok (PCOS, endometriózis, adenomiózis, miómagöbök, pajzsmirigy diszfunkció és a D-vitamin-hiány) negatív hatást gyakorolnak a terhesség evolúciójára már a beágyazódás megindulásától kezdődően. Ezért már **prekonceptcionálisan** célszerű törekedni az optimális hormonális, metabolikus és inflammációs egyensúly elérésére, hogy a **decidualizáció, az implantáció és a placentáció optimális miliőben** mehessen végbe, így biztosítva a **terhességi komplikációk kockázatának minimalizálását**. A reprodukív zavarok és az ismeretlen eredetű infertilitás hátterében gyakran hiperinflammációs állapot, hormonális aberráció, decidualis diszfunkció, vaszkuláris abnormalitás található, mely folyamatok **molekuláris szignál-útvonalai** szoros kölcsönhatásban vannak egymással, és amelyek végeredményben **közös mechanizmusokon** keresztül befolyásolják a terhesség kimenetelét: emelik a vetélés, a koraszülés, a kis születési súly, a GDM, a lepényi patológiák és a terhesség indukálta magasvérnyomás kockázatát. Ezért a tünetek illetve a komplikációk összessége szindrómaként is felfogható, melynek kezelése és megelőzése jórészt az anya prekonceptcionális **immun és endokrin státuszán** alapul. Az endomet-

rium, miometrium, cervix és a placenta lehet az az anatómiai egység, ahol az említett **aberráns miliő** elindíthatja a szülészeti komplikációk kialakulását.

A PCOS terhespatológiai jelentősége

PCOS-ben az **endometrium aberráns miliője**, illetve **szuboptimális receptivitása** meghatározó jelentőségű a kedvezőtlen terhességi kimenetel kockázatának fokozódásában. A **hiperandrogenizmus** hatására nő az androgén-receptor (AR) és az ösztrogén-receptor (ER) expressziója és csökken a progeszteron-receptor (PR) kifejeződése, melynek következtében **progeszteron-rezisztencia** jön létre. Ebben a progeszteron-rezisztens állapotban csökken az endometrium strómális fibroblasztjainak decidualizációja és proinflammatorikus citokin-profil alakul ki. Emiatt jelentősen **romlik a trofoblaszt-funkció**, kiváltva a spirális artériákat érintő **endovaszkuláris trofoblaszt invázió**, amely növeli a koraszülést, a kis születési súly és a terhesség-indukálta magasvérnyomás kialakulásának rizikóját.

A PCOS-ben tapasztalható metabolikus diszfunkció is az endometrium hiperinflammációs állapotán keresztül rontja a trofoblasztok és a decidua közötti kölcsönhatást. Az inzulin-koncentráció emelkedése aktiválja a patogenetikailag központi szerepet játszó gyulladásos transzkripciós faktort, a **nukleáris faktor kappa B-t (NF-κB)**, amely robbanásszerűen indítja be a gyulladásos citokinek további expresszióját, gátolva ezzel a trofoblasztok funkcióját. Ez utóbbi az implantáció és a placentáció zavarán keresztül fokozza a terhesség kedvezőtlen kimenetelének kockázatát.

Ahhoz, hogy az endometrium a blastociszta számára receptív legyen megfelelő progeszteron-hatás szükséges. Ha ez teljesül, akkor a trofoblasztok „karmesterként” képesek irányítani az endometrium immunsejtjeit. Segítik kialakítani az anyai immuntoleranciát és azt a kedvező miliőt, amelyben egy intakt implantáció illetve placentáció végbe mehet. A trofoblasztok által szecernált speciális citokinek és a HLA-G hatására az anyai NK-sejtek nem támadják meg az **alloimmun trofoblasztokat**, sőt

természetbeni missziójuknak ellentmondva, még segítik is a trofoblasztok proliferációját, deciduális migrációját és invázióját, azaz a beágyazódást.

Normális decidualizáció folyamán az endometriumban lévő makrofágok az „eredeti” proinflammatorikus M1 státusz helyett **anti-inflammatorikus M2 státuszba** kerülnek és így részt tudnak venni a spirális artériák remodellingjében, melynek eredményeképpen egy kis nyomású és nagy áteresztőképességű ércsatorna jön létre. Az endometrium hiperinflammatorikus állapotában az endovaszkuláris trofoblasztok gátlódnak az endometrium-miometrium junkciós zóna szintjén és nem képesek bejutni a spirális artériák miometrális szakaszába, növelve ezzel a vaszkuláris rezisztenciát, ami a terhesség későbbi szakaszában koraszülés vagy preeklampszia klinikai képében manifesztálódhat. A PCOS-es nők placentájában a megváltozott inflammációs és hormonális milió miatt megnő a 3 β -OH dehidrogenáz és csökken a P450 aromatáz aktivitása, megemelve a lepényen belüli androgén képződést, amely összefügghet a lepény kisebb méretével, szabálytalanabb alakjával és csökkent denzitásával. Ilyen esetben mikroszkóposan krónikus villitisz és intervillozitisz, deciduitisz és abnormális villus-fejlődés detektálható, melyek a magzattal szembeni csökkent anyai immuntolerancia miatt **felerősödött alloimmun-válasz hisztológiai következményei** és, amelyek gyakran észlelhetők koraszülésben és preeklampsziában. PCOS-ben a metabolikus diszfunkció vaszkuláris diszfunkciót is okoz: növekedik a lepény vazokonstriktorokkal (tromboxán, endotelin) szembeni érzékenysége és csökken az NO vazodilatatív hatása. A súlyosabb terhességi hiperinzulinémia endothel-diszfunkciót, vazokonstrikiót, felszínesebb implantációt okoz, melyek hozzájárulnak a magzati növekedési restrikció patogeneziséhez.

Obezitással járó PCOS-ben a magasabb vércukor-szint illetve a zsírszövetből kiáramló telített zsírsavak szintén hiperinflammációs állapotot idéznek elő. A telített zsírsavak magasabb plazmakoncentrációja és a fokozott oxidatív stressz aktiválja a lepényben az **inflammaszómákat**, amelyek növelik az IL-1 β proinflammatorikus citokin termelődését. Az IL-1B egyfelől fokozza az inzulin-receptor-szubsztrát (IRS) szerin-foszforilációját, amellyel lényegében inaktíválja a posztreceptorális szignál-transz-

dukciót. Ez a lepény inzulinrezisztenciájához vezet és a lepényben meglévő aminosav-transzporterek down-regulációját okozza. Csökken ezáltal a lepény tápanyagellátó képessége, ami fokozza a magzati növekedési restrikció veszélyét a terhesség későbbi szakaszában. Másfelől az IL-1B nagyon erős apoptotikus ágens és ez a hatás érvényesül a lepény felszínének anyai oldalát borító szinciciotrofoblasztokon is. Az elhalt, leváló részek csökkenti az utero-placentális perfúziót, ezáltal hipoxiát, endothel-diszfunkciót, trombózist okoznak, amelyek együttesen indítják be a preeklampsziához vezető molekuláris folyamatok kaszkádját.

Adenomiózis terhespatológiai jelentősége

Az adenomiózis és a terhességi komplikációk összefüggését vizsgáló, eddigi legnagyobb tanulmányban a vetelési arány 24,4% volt szemben az általános 12%-os gyakorisággal. Ezen belül kiugró volt a 16. hét feletti vetélések 10%-os aránya. A koraszülés gyakorisága 24,4% volt, amely duplája a populációs átlagnak. Az idő előtti burokrepedés aránya 4,6%, amely jelentősen magasabb, mint a Perinatális Adatbázisból számolt prevalencia (2,8%). Az adenomiózissal összefüggő preeklampszia incidenciája pedig megháromszorozódott (9,9%). A magzati növekedési restrikció előfordulása is magasabb, 11,8% volt, szemben az 5-10%-os populációs átlaggal. Nagyarányú volt az intrauterin infekció. Szeptikus abortusz és posztpartum tályogképződés miatt két alkalommal kényszerültek hiszterektomíára. Az infekciók hátterében valószínűleg az adenomiózisos gócon belüli decidualizáció és haemorrhagiás történések húzódhattak meg. Egy 2014-es áttekintés és metaanalízis kimutatta, hogy az adenomiózis mellett végzett in vitro fertilizáció eseteiben csökken a terhességi arány (RR: 0,72), a vetelési arány viszont megduplázódik (RR: 2,12).

Az adenomiózis terhességre gyakorolt hatásának elemzésekor a legfontosabb kérdések, hogy az **adenomiózis** miképpen fokozza a terhességi komplikációk kockázatát, vannak-e kezelési és megelőzési lehetőségek, és hogy hogyan lehetne a kórképet még a gyermekvállalás előtt diagnosztizálni.



1. ábra. A makroszkópos mintában a vörös góccok az ektópiás endometrium-szigeteket jelzik, amelyektől élesen elüt a mióma sima, kerekded formája (bal oldali kép, ref: G. Leyendecker). A góccok endometriális mirigy- és strómasejtekből és az ezeket körülölő hiperplázias simaizomsejtekből állnak. Ezek látszólag teljesen elkülönülnek az eutópiás endometriumtól, bár nagyon vékony duktuszok összekötik azzal (jobb oldali kép, ref: Am J Surg Pathol 2001; 159,623, Basicmedicalkey.com - EST, EMT, adenomyosis, adenomyomas and rare tumors)

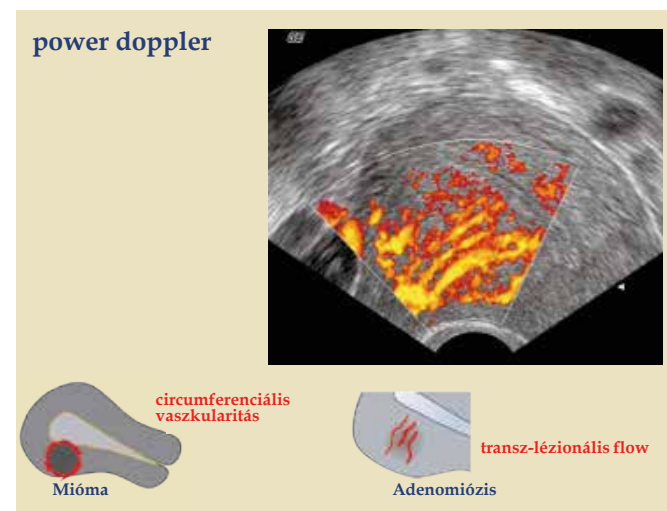
A klasszikus felfogással ellentétben, mely szerint az adenomiózis a premenopauza betegsége, az újabban felismerték, hogy az adenomiózis kialakulása jóval a premenopauza előtt, akár az adolescenciában elkezdődhet. Az esetek felében alhasi fájdalommal és hipermenorrhoeával vagy elhúzódó, abrázióra és gyógyszeres kezelésre sem nagyon reagáló rendellenes vérzéssel jelentkeznek. A konzervatív kezelésre nem reagáló premenopauzás esetek definitív megoldása általában a **histerektómia**, és jellemzően az ezt követő szövettani vizsgálat deríti ki utólagosan, -gyakran incidentálisan- az **adenomiózis diagnózisát**. (1. ábra.)

A folyamat az endometrium-sejtek miometriumba történő migrációjával, inváziójával és perzisztációjával kezdődik, ahol ezek a sejtek tovább termelik hormonjaikat, pro-inflammatorikus citokineiket, eicosanoidjaikat, melyek aztán az endometriumba visszajutva, hátrányosan befolyásolják a decidualizációt, a receptivitást, az implantációt és a placentációt, illetve az alloimmun embrióval szembeni **anyai immun-**

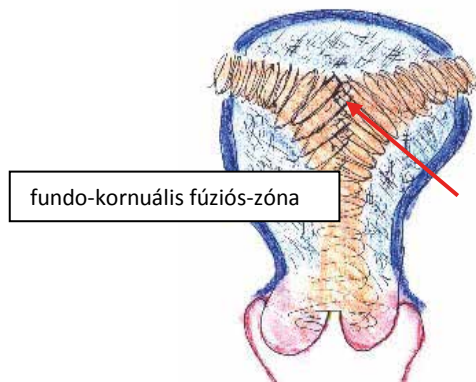
tolerancia kialakulását. Mindezek infertilitáshoz vagy terhesség esetén I., II. vagy III. trimeszteri komplikációk kockázatának a fokozódásához vezethetnek.

Jó hír, hogy manapság lehetőség nyílik az adenomiózis korai (pre-konceptuális) diagnosztizálására, mert nagy előrehaladás történt az endometrium és a miometrium ultrahangos (és MRI) vizsgálata terén. A legspecifikusabb pedig a benne lévő **kis cysták jelenléte**. Jellemző még, hogy a lézió körvonala, alakja, kontúrja nem-definiált, továbbá a belső, legyező alakú akusztikus árnyékok és a **megvastagodott, folytonosságát elvesztő junkcionális zóna (JZ) ábrázolódása**. A JZ megfelel a méhfal legbelső, körkörös simaizomrostokból álló rétegének.

Az adenomiózis kifejlődése a **fundo-kornuális fúziós-zónában** kezdődik, mert a JZ mechanikai terhelése itt a legnagyobb és a simaizom-



2. ábra. Az adenomiózis és a mióma differenciál-diagnosztikájában jelentős szerepet játszik a power doppler-vizsgálat. Az adenomiózisra jellemző a transzlézionális vaszkularitás, amikor az erek az endometriumra merőlegesen futva keresztezik a léziót és nem circumferenciálisak, mint a miómagöb esetében. (T.Bosch, M. Dueholm, F.P.G. Leone. Terms definitions, and measurement to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from MUSA group. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;46:284-298)



3. ábra. G. Leyendecker, L. Wildt, G. Mall. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair Arch Gynecol Obstet (2009) 280:529–538

rostok kereszteződése miatt itt a legsérülékenyebb. A keletkező mikro-traumák reparációs folyamatai során lokálisan ösztrogén szintetizálódik, amely hiperperisztaltikát idéz elő és, amely hosszabb távon az uterus **auto-traumatizációjához vezet**. Ennek során a JZ diszrupciója illetve a szubendometriális dehiscenciák képződése és az endometrium desquamálódása figyelhető meg, melyek következtében mintegy megnyílik az út a **bazális endometrium-sejtek miometrális infiltrációja** számára.

A méhenbelüli **lokális hiperösztrogenizmus** úgy alakul ki, hogy a szöveti traumatizáció aktiválja a JZ inflammációs védelmi rendszerét. Ennek nyomán a felszabaduló citokinek aktiválják a **COX-2 enzim**et, és a keletkező **PGE2** aktiválja a szteroidogenezist és az aromatáz enzim, melyek következményeként **megindul a helyi ösztradiol termelés**. A képződő **ösztadiol** fokozni fogja a prosztaglandin-szintézist, amely az inflammációs választ tovább fokozva egy reverberációs körfolyamatot indít be, melynek egy **extrém mértékben fokozott méhenbelüli ösztrogén-szint és inflammációs állapot** lesz a végeredménye.

Adenomiózis uterus hiper- és diszperisztaltikája gátolja a JZ egy nagyon fontos speciális funkcióját, mégpedig a tubák felé **irányított spermium transzportot**, ami funkcionális **uterinális sterilitáshoz** vezet.

Az adenomiózis uterus lokális hiperösztrogenizmusa **progeszteron-rezisztenciát** is okoz, amely még inkább teret enged a pro-inflammatorikus citokin-expresszió fokozódásának, amely az endometrium-

receptivitás, az immuntolerancia, az implantáció és a placentáció gátlásán keresztül vezet a kedvezőtlen terhességi kimenetel rizikójának fokozódásához, nevezetesen vetéléshez, koraszüléshez, a magzat kis születési súlyához, anyai preeklampsziához, lepényi patológiákhoz.

Az adenomiózis prekonceptcionális kezelése nem megoldott. Egy japán tanulmány szerint adenomiózis mellett IVF-fel és ovuláció-indukciós-kezeléssel fogant terhességek aránya nem különbözött jelentősen, melyből az következhet, hogy az **infertilis adenomiózisos nők menedzsmentjében az elsővonalbeli kezelés nem szükségképpen az IVF**. A vizsgálatban 85-en kaptak gyógyszeres előkezelést (GnRH, progesztogén, Danazol) és 89-en estek át konzervatív sebészi beavatkozáson, **a komplett excíziótól a citoreduktív műtétekig**, de a terhességi és a vetelési arány nem különbözött markánsan az előkezelést nem kapók eredményeitől. Amikor a pácienseket fokális és diffúz adenomiózis csoportba osztották, a gyógyszeres és a sebészi előkezelés egyik típusban sem javította a terhességi arányt, viszont a **fokális adenomiózis** miatt műtöttek között nem fordult elő vetélés. Bár az ovárium stimuláció előtt alkalmazott **előkezelésekkel** kapcsolatos vita még nincs lezárva, számos esettanulmány számol be nagy rizikójú adenomiózisos esetek hormonális vagy sebészi **előkezeléséről és az azt követő terhességek** sikeres kiviseléséről. A közeljövőben várható az uterus hormonális és inflammatorikus folyamatainak, humán reprodukcióban betöltött szerepének felértékelődése, továbbá a **gyógyszeres, illetve sebészi előkezelés** megfontolásának gyakoribbá válása, amely azt a célt szolgálná, hogy adenomiózis mellett is az asszisztált reprodukciós beavatkozások hatékonyabban legyenek és a **reproduktív teljesítmény** kedvezőbbé váljon.

D-vitamin hiány

A D-vitamin a progeszteronéhoz hasonló immunmoduláns hatásokkal rendelkezik. D-vitamin hiányban egy **aberráns Th1-Th2 immun-profil** jön létre: a pro-inflammatorikus Th1 citokin-szintek túlzottan megemelkednek, a Th2 anti-inflammatorikus citokin-termelés pedig nem fokozódik ennek megfelelően és ez a szervezet inflammációjának foko-

zódásához vezet, amely az endometrium immun-státuszára is hatva, rontja a trofoblaszt-funkciót. D-vitamin hiányban az NK-sejtek alloimmun-reakciója is erősödik a trofoblasztokkal szemben, továbbá az apai antigéneket maszkírozó aszimmetrikus antitestek termelése csökken, amely az immuntoleranciát szintén nagymértékben rontja. Így aztán a D-vitamin hiánnyal összefüggő hormonális és metabolikus zavar, illetve hiperinflammatorikus állapot, a már többször említett faktorokon és egymásba fonódó, közös mechanizmusokon keresztül hozza létre azt az **endometrális-placentális aberráns miliót**, amely kiindulópontja lehet a vetélés, koraszülés, gesztációs diabétesz, kis születési súly és preeklampsia kifejlődésének.

IVF hatása a terhességi komplikációkra

IVF segítségével fogant terhességek **háttérében**, ugyanazok a hormonális, metabolikus és inflammatorikus folyamatok találhatók, mint a már említett reprodukciós zavarokban. Megfigyelték, hogy IVF után kifejlődött placentában alacsonyabb az ösztriol szintje és magasabb a szteroidokat metabolizáló enzimek (UDP-glukuroniltranszferáz és szulfotranszferáz) aktivitása, ami felgyorsítja a szteroidok clearancé-t, fokozva a magzati növekedési restrikció kialakulásának rizikóját. Az ovulációindukcióval járó hormonális hatások tovább perzisztálnak a peri-implantációs és korai placentációs periódusban, ami rontja a trofoblaszt-funkciót és növeli a későbbi komplikációk rizikóját. Egér modellekben IVF után a tápanyag transzporterek (aminosav transporter A, GLUT3, Ca, Fe, thiamin) is down-reguláltak voltak, melyre válaszul alepények gyakran kompenzatorikusan megnagyobbodtak és szerencsésebb esetben a magzat normálisan fejlődött. Ha azonban a megnagyobbodás nem volt kielégítő mértékű, az a magzat növekedési restrikcióját vonta maga után. Ezekben a lepényekben alacsonyabb volt az ér-endoteliális növekedési faktor (VEGF) szintje is, mely miatt csökkent a vaszkuláris fejlődés és a lepényi funkció, amely szintén növelte a koraszülés és a növekedési restrikció rizikóját. Ezeket a funkció-csökkenéseket részben magyarázhatja a méhüri beavatkozás génrepressziót okozó

hatása. Egér-modelleken igazolták, hogy az embrió-transzfer (ET) epigenetikailag csökkenti a gén-expressziót, akár a transzkriptom 6%-ára. Másrészt triggereli olyan inflammatorikus és apoptotikus gének expresszióját, amelyek döntő fontosságúak a koraszülés, kis születési súly és a gyermekgyógyászati imprinting betegségek gyakoriságának emelkedésében.

Az elmondottakból következik, hogy az említett reprodukív zavarokban szenvedő, illetve az in vitro ferilizáción keresztülment nőket **magas rizikójúaknak kell tekintenünk** a terhességi komplikációk szempontjából. Fontos tehát, a reprodukciós zavarokkal összefüggő szülészeti komplikációk patogenetikájának mind mélyebb megértése, hogy aztán lehetőség nyílhaszon új terápiák kifejlesztésére. Nagy szükség lenne továbbá új, bizonyítékokon alapuló prekonceptcionális és prenatalis ajánlások kidolgozására, annak érdekében, hogy megfelelő tanácsokkal tudjuk ellátni a gyermekvállalási szándékú nőket, és hogy még éberebbé váljunk az anyai magas rizikójú állapotok iránt és már terhesség előtt kiszűrhesük és eliminálhassuk a kedvezőtlen terhességi kimenetel rizikófaktorait, hogy javulást lehessen elérni a régóta stagnáló perinatális morbiditási és mortalitási eredményekben.

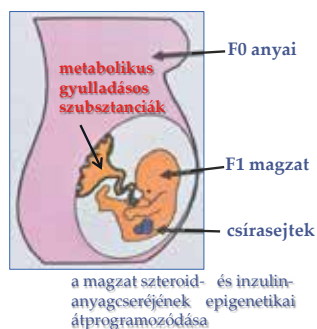
Irodalom

1. Tamura H, Kishi H, Kitade M: Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol.* 2017 Aug 21;16(4):330-336
2. Vercellini P, Consonni D, Dridi D: Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod* 2014, 29 (5): 964-977.
3. Tamura H1, Kishi H2, Kitade M3. Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol.* 2017 May 16; 16(3):276-282

A PCOS gyakorlati szempontjai

Béres László

Fertilis korú, **policisztás ovárium szindrómás (PCOS)** nőknél a **terápiás cél** – gyermekvállalási szándéktól függően – az infertilitás kezelése, a vérzési rendellenességek normalizálása, a klinikai hiperandrogenizmus enyhítése és az endometrium védelmének biztosítása. PCOS-es nők szubfertilitása nem csak diszovulációt jelent, hanem rosszabb petesejt minőséget, csökkent endometrium-receptivitást és az implantáció/placentáció zavarát is, amelyek hatással lehetnek a terhesség további evolúciójára és kimenetelére. Egy 2016-os metaanalízis szerint PCOS-ben majdnem megháromszorozódik a vetélés, a terhességi cukorbetegség, a preeclampsia és a terhesség-indukálta hipertónia kockázata, továbbá 52%-kal emelkedik a koraszülés és 25%-kal a császármetszés gyakorisága. A kórképre való hajlam **tovább is adódik in utero**, az anyai meta-



1. ábra. A gyulladásos szubsztanciák transzplacentális transzmissziója PCOS-ben

bolikus és gyulladásos szubsztanciák **transzplacentális transzmissziójával** és a **magzat szteroid- és inzulin-anyagcseréjének epigenetikai átprogramozódásával**.

Mindezekből következik, hogy a PCOS-es nő terhesség előtti hormonális és metabolikus felkészítése fontos részét képezi a PCOS-sel kapcsolatos prevenciós stratégiának. Ennek egyik „legtermészetesebb” **első vonalbeli kezelése az életmód változtatás**, amely több mozgást és megfelelő mennyiségű és minőségű étrendet takar. Mindazonáltal az optimális mozgás- és táplálkozási formát még nem sikerült megtalálni. Ezzel szemben **prekonceptcionálisan már 5%-os testsúlycsökkenés** is szignifikánsan megemeli az ovulációs és a terhességi rátát, javítja az inzulin szenzitivitást és az életminőséget. Antropometriás, metabolikus és reprodukív kimenetel szempontjából leghatékonyabb a mértékletes étkezés, az anti-inflammatorikus omega-3 zsírsavak, polifenolok, lassú felszívódású szénhidrátok és az immunmoduláns D vitamin megfelelő bevitele, és olyan táplálék-kiegészítők használata, mint a myo-inozitol.

Myo-inozitol szupplementáció PCOS-ben

A myo-inozitol szupplementáció az **inzulin-receptor** foszfatidil-inozitol szignál-transzdukciós rendszerét támogatja. Ezzel csökkenti a hiperinzulinizmust, a diszlipidémiát, az androgén-termelést és csökkenti a hipofízis gonadotrop-sejtjeinek GnRH-érzékenységet is.

A myo-inozitol használata egy 12 hetes vizsgálatban 69%-kal emelte az ovulációs rátát. IVF során pedig javult az embrió-minőség, az implantációs és terhességi ráta. PCOS-ben az anovulációs infertilitás **első vonalbeli gyógyszere a clomifén-citrát (CC)**.

Kompetitív módon gátolja a hipotalamusz ösztrogén-receptorait és ily módon a negatív feedback kiesése miatt emelkedő FSH beindítja a tüszőérést. A clomifén-citráttal PCOS-ben a ciklusok 70-85%-ában lehetett ovulációt igazolni, a kumulatív terhességi ráta fél éves időszakra vonatkozóan 56%, az elveszületési arány pedig 23% volt. Hiperstimulációs szindróma ritka és a többes terhesség kockázata is csak 6%.

Metformin

A **metformint** kezdetben ovulációindukció céljából ajánlották obez PCOS-es nőknek, mert inzulinszenzitizátorként csökkenti az inzulin- és az androgén-szintet és ezzel kedvező hatást fejt ki a follikuláris mikromiliőre. Jelenleg evidenciák vannak arra nézve, hogy a **metformin önmagában nem emeli az élveszületési arányt**, ezért nem tekinthető az ovuláció-indukció első vonalbeli szerének. Mindemellett speciális esetekben, például csökkent glukóz toleranciában vagy obezitással összefüggő clomifén-rezisztenciában, életmódváltással vagy más ovuláció-indukciós ágenssel együtt megkísérélhető az alkalmazása, mert előnyös hatása van a reprodukzív működésre.

Sokakban felmerül a PCOS-es terhesek metformin kezelése, tekintettel a terhességi komplikációk PCOS-ben tapasztalt fokozott kockázatára. Az ezt célzó kutatások eredményei rendkívül ígéretesek, ugyanis a korai terhességi veszteség, a terhességi cukorbetegség, a pre-eklampszia és a koraszülés gyakoriságának nagyarányú csökkenését mutatják, jelentős anyai mellékhatások és major fejlődési rendellenességek számának növekedése nélkül. A biztató kutatási eredmények ellenére a metformin terhességben jelenleg nem alkalmazható.

Aromatáz-inhibitorok

Egyre több adat szól amellett, hogy az aromatáz-inhibitorok hatékonyak lehetnek PCOS-es nők ovulációindukciós kezelése során. A **letrozol** gátolja az androgének ösztrogénné történő konverzióját, és ez a clomifénhez hasonlóan, gyengíti az endogén ösztrogének negatív feedbackjét. Egy randomizált klinikai vizsgálatban a letrozol-csoportban magasabb volt a kumulatív élveszületési arány (27,5%), mint a clomifén-csoportban (19,1%, $p=0,007$). Nem volt különbség viszont a vetélés, a többesterhesség és a kongenitális malformációk tekintetében. Ezért egyes szerzők a letrozolt a clomifén-citrát elé helyezik az infertilitás-kezelések rangsorában, bár a teratogenicitással kapcsolatos aggodalmakat eddig még nem sikerült maradéktalanul eloszlatni.

Exogén gonadotropinok

A PCOS-es nők ovulációindukciójának második vonalbeli szereit az **exogén gonadotropinok**, különösen kis dózisban (37,5 NE FSH), amelyek step-down vagy step-up protokoll mellett is biztonságosan alkalmazhatók. A kis dózis mellett csökken a többes terhesség rizikója és kedvezőbb a multifollikuláris tüszőérés miatti megszakítási ráta is a konvencionális dózisokhoz képest. Egy metaanalízis szerint a kis dózisu FSH-hoz adott metformin tovább javította a kezelés hatékonyságát, a terhességi és az élveszületési arány növelésével.

Laparoszkópiás ovárium-diatermiás kezelés (drilling)

Szintén **második vonalbeli kezelésnek** tekintendő és olyan clomifén-rezisztens PCOS nők számára jelent alternatívát, akik a kisdózisu FSH igényelte intenzív monitoringot valamilyen ok folytán nem képesek követni. Az eljárás során az androgén-koncentráció lokális csökkentésével a PCOS-es nők 50%-ánál javul a menstruációs ciklus, az ovulációs ráta és az élveszületési arány a kisdózisu FSH-éhoz közelít. A beavatkozással kapcsolatban leggyakrabban megfogalmazott aggály az adhéziók kialakulására és a petefészek rezerv-kapacitásának csökkenésére vonatkozik.

Harmadik vonalbeli kezelés: IVF-ET, ICSI

Az IVF azok számára javasolt, akik nem reagáltak megfelelően az ovuláció indukció második vonalbeli kezeléseire, de praktikus választás lehet idősebb PCOS-es nők számára is. Korlátozható általa a többes-terhesség rizikója, viszont a hiperstimulációs szindróma veszélye jelentősen megnövekszik PCOS-ben.

A metformin adjuváns adása, bár IVF során nem növeli az élveszületési arányt, bizonyítottan csökkenti a hiperstimuláció kockázatát. Ez csökkenthető még GnRH-antagonisták alkalmazásával (OR: 0,36), to-

vábbá a petesejt in vitro maturációjával (IVM). Fontos szempont a túlsúlyos IVF-ET előtti 5-10%-os testsúlycsökkentése, mert az obezitás kedvezőtlenül befolyásolja az élveszületési rátát.

Szájon át szedhető kombinált fogamzásgátlók

Gyermekvállalási szándék hiányában a vérzési abnormalitások, az oligomenorrhoea első-vonalbeli gyógyszeres kezelése a szájon át szedhető **kombinált fogamzásgátló tabletták** (combined oral contraceptives, COC).

Bár a túlsúlyos, PCOS-es nők testsúlycsökkentése javítja a menstruációs ciklust és visszaállíthatja az ovulációt is, a páciensek többségének szüksége van a gyógyszeres kezelésre, mert ez garantálja a ciklus rendezését és a fogamzásgátlást, továbbá védi az endometriumot az ösztrogén proliferatív hatásától és az onkológiai szövődményektől. Konszenzus van arra nézve, hogy az egyes COC készítmények között nincs hatékonyságbeli különbség, és az előnyök felülmúlják a vénás tromboembólia és a kedvezőtlen metabolikus hatások kockázatát. Figyelembe kell venni azonban, hogy a PCOS-es nők tromboembólia rizikója 1,5-szerese a kontrollokénak és a fogamzásgátlók ezt csak tovább növelik több mint a duplájára. A tromboembólia kockázatát mindkét komponens növeli, azonban a gesztagének, típusuktól függően különböző mértékben.

A **III. generációs antiandrogén gesztagének**, mint a gesztodén, a dezogesztrel vagy a drospirenon, kétszer gyakrabban idéznek elő vérrögzépződést, mint a nagyobb androgenicitású **I. és II. generációs** noretiszteron és levonorgesztrel. Egyes gesztagénekben az androgenicitás és a vénás tromboembólia (VTE) rizikó különböző mértékben van jelen, ezért ennek és a PCOS fenotípusának figyelembe vételével növelhető a kezelés hatékonysága és biztonsága.

A tartós COC használat **metabolikus hatásai** PCOS-ben nem kelősen tisztázottak. Egy 35 tanulmányból álló meta-analízis kimutatta, hogy a COC-ék használata PCOS-ben nem emeli az éhomi vércukorszintet és az inzulinrezisztenciát, viszont emeli az LDL-, az összkoleszterin- és a triglicerid-szintet és csökkenti a HDL koncentrációt, bár egy prospektív kohorsz-vizsgálat nem állapított meg jelentős diszlipidémi-

ás hatást. Több szerző a kedvezőtlen metabolikus hatások neutralizálásaként a COC szedés életmódváltással történő kombinálását ajánlja.

Az ösztrogén-komponenssel szembeni kardiovaszkuláris kontraindikáció esetén a **csak gesztagént tartalmazó**, szájon át szedhető tabletta vagy levonorgesztrelt (LNG) tartalmazó méhenbelüli eszköz javasolható, bár az utóbbiaknál gyakoribbak a köztes vérzések. **Gesztagének ciklikus alkalmazása** szintén egy lehetséges alternatíva azok számára, akik nem igényelnek fogamzásgátlást.

Klinikai hiperandrogenizmus

A hiperandrogenizmus klinikai manifesztációi gyakran képezik stressz és szorongás forrását PCOS-ben. A hirsutizmus hatékony kezelését a kozmetológiai eljárások (borotválás, gyantázás hidrogénezés, vagy végleges szőrtelenítést biztosító lézeres fotoepilálás) és az antiandrogén kezelések kombinációi biztosítják. Az enyhe vagy mérsékelt hirsutizmus **első vonalbeli szereit a szájon át szedhető kombinált fogamzásgátlók**, amelyek egyrészt szuprimálják az LH-szekréciót, ezáltal az ovariális androgén-túlsúlyt, másrészt az SHBG növelésével, illetve az androgén receptorok kompetitív gátlásával csökkentik a szőrszál matrix-sejtjeire kifejtett androgén hatást.

A **súlyos hirsutizmus** (16-os Ferriman-Gallwey pontszámtól felfelé), vagy egy adott kombinált fogamzásgátló fél éves, nem kielégítő eredményű használata speciális antiandrogén alkalmazását indokolja. Ennek legfőbb képviselője a **ciproteron-acetát**, melynek antiandrogén hatása 2,5-3-szor erősebb a dienogest illetve a drospirenon hatásánál. A tromboembólia rizikója megegyezik a III. generációs gesztagénekével. Magyarországon csak antiandrogénként írhatók fel, fogamzásgátlóként nem. Az USA-ban viszont nem kapott engedélyt az onkológiai dózisban tapasztalt hepatotoxicitása miatt.

Off-label írható antiandrogének a spironolakton, a finasterid és a flutamid. A **spironolakton** egy antiandrogén tulajdonságokkal rendelkező mineralokortikoid antagonist. Hatását az androgén-receptorok kompetitív gátlásával éri el. A **finasterid** az 5 α -reduktáz gátlásával blokkol-

ja a tesztoszteron dihidrotesztoszteronra alakulását. Napi 5mg-os dózisa, az etinilösztadiol-ciproteron terápia hatékonyságával megegyezően csökkenti a hirsutizmust, mellékhatások nélkül.

A **flutamid** használatát az Endocrine Society nem javasolja dózisfüggő májkárosító hatása miatt. Antiandrogének mellett garantálni kell a fogamzásgátlást, mert fennáll a fiú magzatok feminizálódásának veszélye.

PCOS kezelése adolescenciában

Adolescenciában egyrészt szigorúbb diagnosztikai kritériumok határozzák meg a PCOS kezelésének indikációját, másfelől több szerző javasolja, még pontos diagnózis nélkül is a tüneti kezelés és a szorosabb követés elkezdését, mert ez kedvezően befolyásolhatja a PCOS felnőttkori lefolyását. Nem ajánlják kritériumnak azonban a petefészek policisztás morfológiáját, mert adolescenseknél ez felesleges kezeléseket generálhat. A korai kezelés előnye a nagyobb hatékonyság, mert az **első vonalbeli kezelésként ajánlott életmódváltásra** a fiatalabb adolescensek sokkal fogékonyabbak, mint idősebb társaik.

Nagy kérdés, hogy az adolescenciában elkezdett inzulinszenzitizátorok hosszútávon mennyire biztonságosak, és hogy milyen hatással vannak a jövőbeni komorbiditásokra. Megfigyelésen alapuló tanulmányok szerint a menzesz-zavar és hirsutizmus korai kezelése COC-vel javítja az életminőséget és az önképet, továbbá obezításban, diszglykémiában, és diszlipidémiában a korai metformin-kezelés lassítja a PCOS progresszióját.

Egy felmérés szerint a gyermek-endokrinológusok 30%-a tekinti a metformint az adolescens PCOS-ok megfelelő gyógyszerének, de obezitás esetén ez az arány 68%-ra növekszik. Adolescens PCOS-ok komplex és hosszú távú menedzselését egy olyan multidiszciplináris teamnek kell végezni, amelyben a korcsoport sajátosságait jól ismerő endokrinológus, gyermekgyógyász, nőgyógyász, bőrgyógyász, pszichológus és táplálkozástudományi szakember tud hatékonyan és konszenzuálisan együttműködni.

Irodalom

1. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Medicine (Baltimore). Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. 2016 Dec;95(51):e4863
2. Moran LJ, Ko H. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. Hum Reprod Update 2013; 19:432.
3. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E. European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. Eur J Endocrinol 2014; 171:489-98
4. Genazzani AD et al: Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynecol Res 2014;40:1353-1360. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial.
5. Caprio F, D'Eufemia MD, Trotta C. J Ovarian Res. 2015 Jun 12; 8:37. Legro RS. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Eng J Med 2007; 356:551-66. Balen, A. H.: Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. Mol. Cell. Endocrinol. 2013, 373(1-2), 77-82.
6. Zhenja J. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials. J endocrinol Invest. 2013; 36:797-802
7. Legro RS. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2014; 371:119-29
8. White DM, Polson DW, Kiddy D. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3821-4
9. Farquhar C, Lilford RJ, Joribanks J. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001122
10. Bailey AP, Hawkins LK. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2014; 211:163e1-6.
11. Bird ST. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. CMAJ. 2013 Feb 5; 185 (2): E115-20.

12. Halperin IJ The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Hum Reprod 2011; 26:191-201
13. Harmanzi, A, Cinar, N, Bayraktar, M., et al: Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2013, 78 (1), 120–125.
14. Beigi, A, Sobhi, A, Zarrinkoub, F: Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. Int. J. Gynecol. Obstet, 2004, 87 (1), 29–33.

A nők nemi működésének endokrinológiája a változás korában és az után

Várbíró Szabolcs

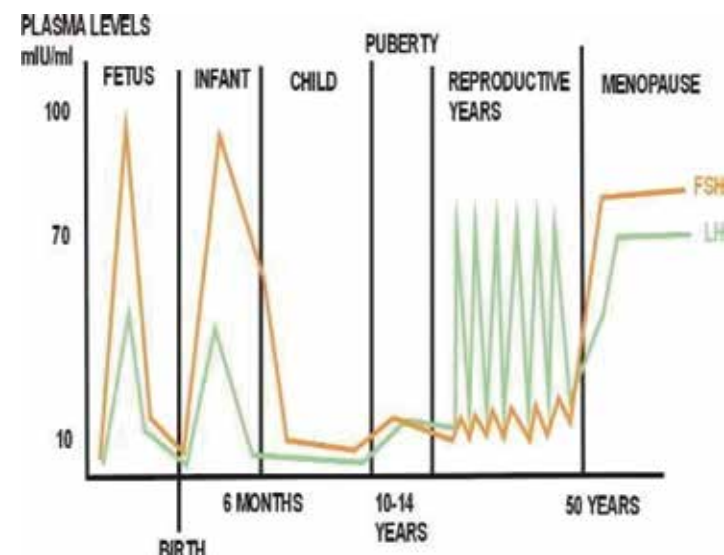
A változókor (climacterium) a menopausát (a rendszeres vérzés elmaradását) megelőző és követő néhány éves időszak. A menopausa átlagosan 51 éves korban jelentkezik, melyet a genetika, az etnikai hovatartozás, a dohányzás, az anyagcsere betegségek (pajzsmirigy és cukorbetegség) és más egyéb faktorok befolyásolnak (gyógyszerek, pl.: ovulatio indukció korábbi, fogamzásgátlók későbbi időpontra tolhatják a kezdetét).

A STRAW (Stages of Reproductive Ages Workshop) stádiumbeosztás szerint a változókor az alábbi szakaszokra osztható fel: menopausalis tranzíciós időszak=perimenopausa, illetve postmenopausa, melyeket az utolsó menstruáció ideje választ el egymástól. Mindkét szakasznak megkülönböztetjük korai, illetve késői időszakát. A perimenopausalis időszak átlagosan a vérzés megszűntét 4 évvel megelőzően kezdődik el.

A létrejövő endokrinológiai változások a késői reprodukív időszakban kezdődnek. Az egyre kifejezettebbé váló follicularis atresia miatt a petefészek granulosa sejtjei által termelt inhibin B szintje csökken, az FSH szint enyhe emelkedését eredményezve, megtartott ösztadiol szint mellett. A lutealis fázis progeszteron termelése valamelyest csökken. Leírták a hypothalamo-hypophysealis rendszer csökkenő ösztrogén szenzitivitását is, mely a negatív feedback csökkenése miatt hozzájárul az FSH emelkedéshez. Ebben az időszakban a korábbiakhoz képest rövidebb, de még ovulatorikus ciklusok jellemzőek.

A korai tranzíciós időszakban a folliculusok számának további csökkenése miatt az ösztadiol, az inhibin B és AMH (anti-Müllerian hormon) szintek csökkennek, az FSH szint növekszik. Az LH csúcs kiszélesedik, majd elmarad. Ebben az időszakban a ciklusok rendellenessé válhatnak. A késői tranzíciós időszakban ezek a változások egyre kifejezettebbé válnak. Ebben az időszakban a ciklusok egyre hosszabbodnak, majd kimaradoznak, miközben egyre többször anovulációsak. A szérumban FSH és az ösztadiol szintek nagy variabilitást mutathatnak, emiatt rutinszerű ellenőrzésük nem javasolt. Ugyanakkor egy random időpontban vett, >25 IU/FSH érték diagnosztikusnak tekinthető.

A rendszertelen vérzéseket előidéző tranzíciós időszak éveit követően végül bekövetkezik az utolsó menstruációs vérzés, melyet 12 hónap amenorrhea követ. Ekkor kezdődik a postmenopausa időszaka. Jellemzőek a magas, 70–100 IU/L körüli szérumban FSH szintek, melyek az életkor előrehaladtával valamelyest csökkennek. A petefészek ösztadiol termelése minimálisra csökken, progeszteron termelése megszűnik, az androgének szerepe lesz jelentősebb, melyek a periférián – elsősorban a zsírszövetben – alakulnak ösztromná. Ez magyarázza azt a jelenséget, hogy obes nőkben a hőhullámos panaszok általában kevésbé markánsak, mivel a perifériás ösztrom konverzió mértéke nagyobb. A korai menopausalis időszak végét a menopausalis tünetek megszűnése jelzi, majd a késői postmenopausa kezdődik, mely az élet végéig tart. Erre az időre jellemző a trophormonok (LH, FSH) szintjének csökkenése.



Irodalom

1. Broekmans, F J M, M R Soules, and Bart Fauser, *Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences*, *Endocrine Reviews*, 2009, xxx <<https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>>
2. Papp Zoltán A szülészet-nőgyógyászat tankönyve, 2017 Semmelweis Kiadó
3. Papp Zoltán (szerk.) A nőgyógyászat kézikönyve, 2016 Medicina Könyvkiadó
4. uptodate.com

Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition			Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
				Perimenopause				
Duration of Stage:	variable			variable		a 1 yr	b 4 yrs	until demise
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	none		
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

A hormonhiányos állapot klinikuma és terápiás lehetőségei

Várbíró Szabolcs

A menopauza kezdetének az utolsó menstruáció időpontját tekintjük, melyet egy éven belül nem követ újabb menstruációs vérzés. A menopauza beállta átlagosan 51 éves korban várható; összességében 45–55 éves kor között tekintjük normálisnak. Ha hamarabb kezdődik, korai petefészek elégtelenségnek nevezzük és veszélyeztetettebb, kezelendő állapotnak tekintjük.

A menopauza szindróma tüneteinek jelentkezése, illetve a menopauza beállta esetén a MMT javasolja a részvételt a menopauza ambulanciák szűrőprogramjain, hogy időben észleljük a kapcsolódó betegségeket.

A menopauza szindróma tünetei már a menstruáció elmaradása előtti években is jelentkezhetnek. Jellemzően a 45–60 éves kor közötti időszakban okoznak panaszokat, átlagosan már 4 évvel a menopauza beállta előtt jelentkeznek a nők 75%-át érintő vazomotoros tünetek (hőhullámok, kivörösödés, palpítatio, éjszakai izzadás, fejfájás). A második leggyakoribbak a szöveti atrófia tünetei: urogenitális atrófia (hüvelyszárazság, dyspareunia, inkontinencia, dysuria), hajhullás, a haj és a körmök töredezettsége, a bőr ráncosodása, szemszárazság, illetve ezeket követően az ízületi panaszok és osteoporózis következményes törésekkel (kezelés nélkül a nők egyharmadánál); pszichés és központi idegrendszeri tünetek (ingerlékenység, depresszió, memóriazavarok és Alzheimer kór, alvászavarok, libidócsökkenés).

A hormonhiány és az öregedés együttes késői következményeként – a fertilis korban élvezett relatív védettség megszűnésével – a menopauzás nők mortalitásának 59%-áért a szív-érrendszeri betegségek felelősek (érelmeszesedés, akut miokardiális infarktus és stroke). Átlagos körülmények között ezek a szövődmények a menopauza beállta után 10 évvel várhatóak. Egyéb társuló tényezők esetén, például policisztás petefészek szindróma, fertilis korban jelentkező metabolikus szindróma, vagy bármely komponense esetén azonban már a perimenopauzában is számíthatunk szív-érrendszeri célszervi károsodások megjelenésére, ezért ezek szűrése az első jelentkezéskor indokolt, ennek alapján a hölgyek kardiovaszkuláris kockázat besorolása elvégezhető.

Nőknél a leggyakoribb daganatos betegségek közé tartozik az emlőrák (minden 7-8. nőt érint), ennek megjelenése gyakrabban nem genetikusan meghatározott, ez esetben a menopauzára esik és 45 éves kortól szűrendő (korábbi megjelenés többnyire BRCA 1, vagy 2 gén mutációhoz kötött).

Szintén gyakoriak és szűrhetők a colorectalis daganatok, melyek szűrése családi halmozódás nélkül 50 éves kortól indokolt.

Perimenopauzában gyakoriak a vérzéscsavarok – ezek hátterében az életkor előrehaladtával egyre gyakoribbá válik a méhtrák (az életkor előre haladtával emelkedő arányban a vérzéscsavarok 1–14%-ának hátterében azonosítható), ennek tisztázása ezért fontos feladat. Szerencsére a vérzés, mint markáns tünet már korai, gyógyítható stádiumban orvoshoz viszi a beteget. Magyarországon a kivizsgálás gold standardja az abrasio, mely az amerikai ajánlások alapján kiegészíthető hysteroscopiával. Tekintettel arra, hogy a méhtrák fokális kiindulású betegség, kimutatásában ezért merül fel a méhtükrözés és ennek kapcsán a célzott endometrium mintavétel. Az abrasio hasonló okból akkor diagnosztikus értékű, ha legalább az endometrium felszín 50%-át tartalmazza a szövettani mintavétel.

E kórképek szűrése és korai stádiumban történő gyógyítása költség-hatékonyabb a kialakult célszervi szövődmények kezelésénél, illetve jobb életminőséget és hosszabb, egészségesebb életet eredményez. Ezzel a céllal jött létre a menopauza ambulanciák hálózata, a MMT szakmai irányításával.

A szűrőprogramban a szokásos nőgyógyászati „rákszűrés” vizsgálat elemei, melyet fertilis korban végzünk: bimanuális vizsgálat, onkocitológiai kenetvétel (és kolposzkópia), emlők manuális vizsgálata – kiegészül műszeres vizsgálatokkal, melyekkel a felsorolt gyakori kórképeket keressük: nőgyógyászati ultrahang, mammográfia és oszteodenzitometria. A konzultáció során felmérhető a menopauza szindróma tüneteinek súlyossága, a szeméremtest, a méh, a petefészkek és az emlők betegségei, az urogenitális atrófia kóros következményeiként jelentkező süllyedéses kórképek (cystokele, rectokele, prolapsus/ descensus uteri), vizelet/széket inkontinencia, atrófiás hüvelygyulladás vagy hólyaghurut esetleges jelenléte. Ezt követően, az eredmények birtokában indítjuk a belgyógyászati / háziorvosi kontrollt, a szív-érrendszeri betegségek kivizsgálására, kockázatbecslésre, kezelésére: labor (lipid profil, vércukor, TSH, vérkép, CRP, hemosztázis, hormonpótlás igénye esetén APC rezisztencia vizsgálatával, 45 éves kor alatt prolaktinszint és terhesség kizárására béta-HCG vizsgálattal kiegészítve a felsoroltakat), vérnyomásmérés, EKG. Ez a szűrőprogram elérhető a menopauza ambulanciákon. Bár a lehetőség adott lenne például egy kérdőíves szűrésre, a fogadókészség hiányában (a neurológiai és pszichiátriai ambulanciák túlterheltsége miatt) a perimenopauzában gyakori depresszió és késői menopauzában jelentkező Alzheimer kór szűrése nem megoldott a legtöbb centrumban, részben emiatt is ezek a kórképek jellemzően későn kerülnek felismerésre hazánkban.

A kivizsgálást követően – az indikációk és kontraindikációk ismeretében döntünk az esetlegesen szükséges kezelésekről, életmódi javaslatokról.

Jelenleg a szisztémás hormonpótló kezelés indikációja a menopauza szindróma tünete, amennyiben az életminőséget rontják és az oszteoporózis, a lokális kezelése pedig a genitourinális tünetek jelentkezése. Ezek egymástól függetlenül értékelendők (azaz adott betegnél kombinációban is alkalmazhatók, amennyiben szükséges).

Már a kivizsgálás kezdetén felhívjuk a figyelmet a megfelelő életmód betegségeket megelőző hatására. A középkorú nők átlagos életvitel mellett évi fél kg súlygyarapodással számolhatnak, mely a menopauza első két évében jellemzően felgyorsul, a hormonhiány következménye-

ként +10% (5–8kg). Ennek következményeként a menopauzás nők 44%-a elhízott (azaz 30 kg/m² feletti; hazánk Európában az első, a világon a harmadik az obezitás statisztikákban), fokozva ezzel számos betegség (daganatos és kardiometabolikus kórképek, cukorbetegség) kockázatát. Ennek elkerülésére napi 4-5 étkezés, a szénhidrát- és zsírbevitel csökkentése, fehér húsok, zöldség és gyümölcsfogyasztás növelése mellett a heti legalább három alkalommal végzett, összesen 150 percet elérő, közepes vagy intenzív testedzés fokozatos felépítése – vagy ennek az életmódnak a megtartása jelentősen mérsékli a betegségek kockázatokat.

Amennyiben az élettani menopauza kivizsgálása során a méhtest és emlő elváltozásokat kizártuk, illetve mélyvénás trombózis hajlam, porfíria, aktív máj- és epebetegség nem igazolódott, menopauzális hormonterápia kezdhető, elsősorban a 45–60 éves korosztályban, a perimenopauzában vagy a menopauza beálltát követő 10 éven belül, amennyiben a menopauza szindróma, illetve az urogenitális atrófia klinikai tünetei, a kezdődő oszteoporózis vagy oszteopénia ezt indokolják. Kardiovaszkuláris prevenció céljából jelenleg nem kezdünk hormonterápiát (ellentmondásosak a klinikai vizsgálatok eredményei), bár metaanalízisek alapján ismert, hogy 60 éves kor előtt, a menopauza után 10 éven belül – azaz a vaszkuláris öregedés klinikai tüneteinek megjelenése előtt – kezdve az összesített szív-érrendszeri kockázatot 20%-kal csökkenti. 60 éves kor után illetve hosszabb kezelést követően egyéni mérlegeléssel folytatjuk – vagy építjük le fokozatosan a kezelést. A hirtelen elhagyás gyakran visszacsapási tüneteket, azaz ismételten jelentkező intenzív hőhullámos panaszokat okoz, ezért a terápia beállításakor a legkisebb hatékony adag alkalmazása a cél, melyet fokozatosan célszerű leépíteni az elhagyáskor, a végén esetleg fitoösztrogénekkel kiegészítve az aktív hormonkezelést.

Egyedi mérlegelés esetén a kezelés meghosszabbítható a beteg kérésére 5 éven túl, illetve 60 éves kor felett – ilyenkor a beteggel rendszeren érdemes egyeztetni a kockázat-haszon elemzés szempontjait, de a beteg kérésére, különösen oszteoporózis és súlyos hőhullámos tünetek együttes jelenléte esetén a terápia folytatható, időnként megkísérelve fokozatos leépítését.

Más a szemlélet a korai petefészek elégtelenség ritka eseteiben, amikor fiatalon kezdődik a menopauza – ekkor a 10–20 évvel hamarabb kezdődő szív-érrendszeri és daganatos kockázatok mérséklésére cél-szerű hormonterápia kezdése, amennyiben ennek nem áll fenn ellenjavallata.

A terápia alapja az ösztrogén kezelés – melyet méheltávolítás után monoterápiaként, intakt uterus esetén a méhtestrák megelőzésére progeszteron származékkal –, lehetőség szerint mikronizált progeszteronnal vagy didrogeszteronnal – kombinálva alkalmazunk. E készítmények szájon át és transzdermálisan alkalmazhatóak. Utóbbiak előnye, hogy nem növelik a trombózis kockázatát, illetve a first pass effect kihagyásával a májműködést kevésbé érintik. Ezek mellett oszteoporózis kezelésére alkalmazzuk a SERM-eket, menopauza szindróma, libidócsökkenés és oszteoporózis kezelésére a tibolont. A hazánkban elérhető készítményeket az 1. táblázat tartalmazza.

Elvi szinten: az urogenitális atrófia lokális tüneteinek kezelésére a helyi készítmények alkalmasak. Ezek ösztradiol vagy ösztriol tartalmú hüvelykrémek, kúpok, tabletták, egyes készítményekben kombinálva laktobacillus törzsekkel. A szisztémás tünetek (hőhullámok, alvászavarok stb.) kezelésére perimenopauzában a ciklikus vérzés megtartásával a folyamatos, szisztémás ösztrogénkezelést szekvenciális progesztogén kezeléssel kombináljuk (pl. 12 napig 200 mg mikronizált progeszteon), míg a vérzés elmaradását követően mindkét hormont folyamatosan adagoljuk (pl. folyamatosan adagolva 100 mg mikronizált progeszteront). Ekkor a progesztogén endometrium atrófiát okozó hatás következtében 10–20% eséllyel átmeneti vérezgetés jelentkezhet a kezelés első 3–6 hónapjában, az atrófia teljes kialakulásáig, mely teendőt nem igényel).

Ki kell emelni, hogy a menopauzális hormonterápia receptorális hatása a fogamzásgátlókhoz képest néhány százalék – így fogamzásgátló hatással nem rendelkeznek, perimenopauzában az egyidejű fogamzásgátló szándékot külön szempontként kell figyelembe venni (pl.: endometrium védelemre és fogamzásgátlóként is alkalmazhatóak – 3–5 évig – a levonorgestrelt kibocsátó intrauterin rendszerek).

Az egyidejű fogamzásgátlási szándék esetén 40–50 éves kor között a magyar ajánlás a levonorgestrel tartalmú intrauterin eszközök alkalmazását, az amerikai ajánlás a kis dózisé (20 µg etinil ösztradiol tartalmú) kombinált készítményeket javasolja első választásként. Egyidejű endometriózis esetén szóba jön a dienogeszt tartalmú fogamzásgátló vagy minipill (csak gesztagén fogamzásgátló) alkalmazása. Ezek a készítmények a menopauza várható idejéig alkalmazhatók kis kardiovaszkuláris és trombózis kockázatú betegeknél (nem obez, nincs kardiometabolikus eltérése, trombofíliája, aktív máj-epebetegsége, tisztázatlan méhűri vérzése vagy emlő képlete). A fogamzásgátlással kapcsolatban a szakértők többsége a menopauza várható időpontját javasolja határpontnak, azaz 50–51 éves korban elhagyhatók, a nem kívánt terhesség minimális esélyével, amikor megállapítható, hogy az illető hölgy menopauzában van-e. Ennek diagnosztizálására a 2–4 héttel később levett FSH-t javasolják, megjegyezve, hogy normál FSH érték nem zárja ki a menopauzát, de 40, illetve 25 feletti igazolja azt. A tabletta szedése mellett mért alacsony FSH érték a fogamzásgátló hipofízis-hipotalamusz rendszert szupprimáló hatáásból adódik, ezért szükséges a készítmény kihagyása a diagnózishoz. A magyar ajánlásban szereplő gesztagén tartalmú intrauterin eszköz ebből a szempontból egyszerűbb választás, mivel alkalmazása a szisztémás hormonmeghatározást nem akadályozza, emellett szükség esetén biztosítja az endometrium védelmét abban az esetben, amennyiben hormonpótlás válna szükségessé, azaz nem szükséges életkorhoz kötötten eltávolítani, csak a hatástartamnak megfelelően, azaz a felhelyezést követően 3–5 év után.

A „hormonmentes” megoldást keresők, vagy kontraindikáció miatt hormonpótlásban nem részesülő panaszos nők számára a MHT-nál kevésbé effektív, de mérsékelt panaszokat javító fitoösztrogéneket, fito-SERM-eket javasoljuk (rezveratrol, szója, lenmag, poloskavész, cickafark, tofu, egyéb növényi kivonatok). A vazomotoros tünetek enyhítésére a MHT-hoz képest 60%-os effektivitású szerotonin újrafelvétel gátlók vagy szerotonin-noradrenalin újrafelvétel gátlók alkalmazhatók.

Egyéb kezelési lehetőségek

Libidó csökkenés esetén, amennyiben a menopauzális hormon terápia nem hoz kielégítő hatást, egyes szerzők javasolják tesztoszteron, illetve DHEA kezelés alkalmazását. Nagyobb tanulmányok e készítményekkel nem ismertek, de virilizáló mellékhatásaik miatt a hazai és a nemzetközi ajánlásokba nem került be alkalmazásuk. Rövid idejű, kis adagban való alkalmazásuk esetén egyes nőkben leírtak pozitív hatást a libidóváltozásban. A kardiovaszkuláris kockázat változásának követése a kezelés alatt javasolt. A hölgyek számára alkalmas készítmények hazai forgalomban nem elérhetők, de interneten rendelhetők, így találkozhatunk velük.

A DHEA készítményeket egyes centrumok szintén alkalmazzák korai petefészek kimerülésben, gyermekvállalási szándék esetén, a petefészek stimulálhatóságának javítására és az anti-Müllerian hormon szint emelésére, rövid kezelési sémával, kis adagban alkalmazva. Bár ez is indikáción túli alkalmazás és hazai forgalomban nem lévő, interneten rendelhető készítményekről van szó, a gyermekvállalási esélyeket mérsékelten javíthatja.

A hazai és amerikai ajánlások az ún. bioidentikus (pl. Yam gyökérből nyert) ösztrogének, gesztagének és androgének alkalmazását nem támogatják, mivel aktív hormonszerű hatásaik feltételezhetőek, de gyógyszerhatástani vizsgálatokkal e készítményeket nem vizsgálták. Ugyanakkor e készítmények marketingje azt állítja, hogy természetes háttérűek és mellékhatásmentesek.

A menopauzális hormonterápia egyéb negatív és pozitív következményei

Mind az iszkémiás sztrók, mind a vénás tromboembóliás (VTE) események kockázata mérsékelten fokozódhat 60 éves kor felett, szájon át alkalmazott készítmények esetén, elsősorban a kezelés 1-2. évében. Transzdermális készítmények vonatkozásában egyik kórkép gyakoriságának emelkedését sem igazolták. A rizikó fokozódása függött az alkalmazott gesztagén fajtájától is: a legnagyobb mértékben a Magyarorszá-

gon ritkán alkalmazott medroxiprogesztéron acetát fokozta a VTE esélyét, didrogesztéron esetén minimális kockázat fokozódás észlelhető, mikronizált progestéron esetén nem gyakoribb a VTE. Transzdermális hormonpótlás esetén még obez, előzetesen VTE-n átesett betegekben sem fokozódott a VTE esélye, valószínűleg a first pass effect kihagyása miatt nem fokozódott a májban a protrombotikus faktorok termelődése. A trombózis rizikó miatt a kezelés időszakos felfüggesztése javasolt perioperatív időszakban, legalább a műtét után 6 hétig – ilyenkor fitoösztrogének alkalmazhatóak, szükség esetén.

Az emlőrák gyakorisága ösztrogén monoterápia esetén nem nő, egyes vizsgálatok szerint csökken (0,7 relatív rizikó). Kombinált hormonpótlás mellett változó mértékű kockázatfokozódást mértek. Legnagyobb mérvű a CEE+MPA kombináció (1,3 relatív rizikó), amelyet a WHI vizsgálatban alkalmaztak, míg didrogesztéron és mikronizált progestéron esetén egyáltalán nem találtak kockázat növekedést, míg a tibolon valószínűleg szintén csökkenti a betegség kialakulásának kockázatát. Korábban emlőrákon átesett betegekben a hormonpótlás valószínűleg növeli a recidíva esélyét, tehát nem javasolt a kezelés. A szövettani típus és egyéb szempontok alapján súlyos tünetek esetén egyéni mérlegelést igényel a kockázat megítélése, eseti kivételek előfordulhatnak, az egyéni kockázat az onkológussal történő konzultáció alapján ítélandó meg. Az emlőrákkal kapcsolatos onkológiai kockázat 5 éven túli kezelés esetén jelenik meg és a terápia elhagyásakor megszűnik.

A kombinált hormonpótló kezelés csökkenti a méhtestrák esélyét. Ösztrogén monoterápiát meglévő méh esetén az endometrium carcinoma esélye miatt nem alkalmazunk.

A colorectalis daganatok esélyét a kombinált hormonpótló kezelés (relatív kockázat: 0,56) és a tibolon jelentősen csökkenti, az ösztrogén monoterápia (előzetes méheltávolítás esetén) nem változtatja, ez a kockázat csökkenés a terápia elhagyását követően 4 évig áll még fenn.

A kezelés indikációit és kontraindikációit a 2. táblázat foglalja össze; célja a korai petefészek elégtelenség esetén a betegségkockázatok átlagos szinte való javítása, élettani menopauzában a panaszos betegek életminőségének javítása és betegségmentes életéveinek növelése – ehhez szeretnének hozzájárulni a menopauza ambulanciák.

1. táblázat: Menopauzális Hormon Terápia (MHT) készítmények hazánkban
(MMT 2016. augusztusi ajánlása)

1. Csak tüszőhormon tartalmú	2. Csak progesztogén tartalmú	3. Ösztrogén + progesztogén kombinációk (mindegyik orális)
Orális (Ovestin – 1mg; Estrimax és Estrofem – 2mg ösztadiol)	Orális: didrogeszteron (Duphaston-10mg), mikronizált progeszteron (Progesterone Exeltis 100, 200mg; Utrogestan 100mg), dienogest (Visanne 2mg); noretiszteron acetát (Norcolut – 5mg); medroxiprogesteron (Provera 5 és 10 mg)	Folyamatos kezelés: ösztadiol+ noretiszteron (Activelle és Tulita 1mg/0,5mg; Kliogest és Pausogest 2mg/1mg); ösztadiol + drospirenol (Angeliq: 1 mg/2 mg).
Vaginális: ösztadiol (Linoladiol krém 0,1mg/g, Vagifem tabl. 10µg/tbl); ösztriol (Estroka és Ovestin krém 1mg/g)	Vaginális: mikronizált progeszteron (Utrogestan és Lutinus hüvelykrém 100 mg, Crinone hüvelykrém 80mg/g).	Szekvenciális (ciklusos) kezelés: ösztadiol + noretiszteron (Novofem* (1mg/0,5mg), Trisequens, Triaklim (2mg/1mg) ösztadiol+ medroxiprogesteron (Divina)
Transzdermális: gél (Divigel –0,5 és 1mg/dózis); spray (Lenzetto– 1,53mg/puff)	LNG-IUS (Mirena és Levosert 52 mg; Jaydess 13,5 mg)	4. STEAR** – Tibolon (Livial és Ladybon tabl. – 2,5 mg)
	Parenterális: Prolutex inj: 25mg	

* Novofem jelenleg már csak egyedi importtal elérhető

** STEAR (selective tissue estrogenic activity regulator): „szövet-specifikus” MHT: szelektív hatású, progeszteronpótlást nem igénylő hormonterápia (önálló hatóanyagcsoport).

2. táblázat: A MHT indikációi és kontraindikációi

MHT indikációk	MHT kontraindikációk
Korai petefészek elégtelenség	Tisztázatlan méhvérvzés, emlőképlet
Menopauza szindróma szisztémás és helyi (urogenitális) tünetei	Aktív máj-, epebetegség, porfíria (de: cholecystectomy után alkalmazható)
Oszteoporózis	Trombózishajlam (kezelés nélkül)
Szexuális diszfunkció	Iszkémiás stroke hajlam
60 éves kor alatti terápiakezdés	60 év feletti terápia indítás
Daganat: esély csökken:	Daganat: esély nő:
colorectalis daganatok, méhtest (kombinált véd)	méhtest (monoterápia okozhat – nem adjuk) emlő (transzdermálisan nem, orális: hatóanyag-függő)

Irodalom:

1. László Á. és a MMT vezetősége: A nők egészségnek megőrzése és betegségeik megelőzése a változókorban. Ajánlások a menopauzális hormonterápiával kapcsolatban. A Magyar Menopauza Társaság 2016. augusztusi állásfoglalása.
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016 Apr; 19 (2):109–50.
3. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2016 Aug; 19 (4):313–5.
4. óth KS, Pap K, Gőcze P. Menopauza és ellátása. In: Szülészeti és Nőgyógyászati Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Diagnosztikus és terápiás ajánlások szülészeti és nőgyógyászati kórképekben. Szerk: Szabó István. Medition Kiadó Kft. 2010. pp: 159–176.
5. László Á.: A menopauzális hormonterápia és a kardiovaszkuláris prevenció. Magyar Nőorvosok Lapja. 2015; 78: 4–9.

6. László Á.: A fitoösztrogének szerepe a menopauza szindróma tüneteinek kezelésében. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle. 2016, 18(1): 34–36.
7. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, Lumsden MA, Mack WJ, Shapiro S, Baber RJ. Prevention of diseases after menopause. Climacteric. 2014 Oct; 17 (5):540–56.
8. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med. 1999 May; 106 (5):574–82.
9. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, Brinton EA, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Neal-Perry G, Santoro NF, Taylor HS, Black DM, Budoff MJ, Hodis HN, Naftolin F, Harman SM, Asthana S. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. PLoS Med. 2015 Jun 2; 12 (6): e1001833;
10. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. Uptodate database. 2018. november.
11. Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Uptodate database 2018. november.

Kardiológiai rizikó stratifikáció, rizikótényezők

Bártfai Ildikó

A világ fejlett országaiban a preventív intézkedések ellenére a szív és érrendszeri betegségek továbbra is vezető haláloknak számítanak. Európában a 75 év alatti férfiak 38%-a, a nők 42%-a szív-érrendszeri betegségben hal meg. Magyarországon is csökkenő tendenciát mutat a kardiovaszkuláris (CV) halálozás, de a fejlett országokhoz képest kisebb mértékben. Így a mortalitási különbség, különösen nőkben nem csökken, inkább növekvő tendenciát mutat. Ennek a kedvezőtlen folyamatnak a megváltoztatásában a rizikótényezők korai felismerése és eliminálása alapvető jelentőséggel bír.

A rizikófaktorok felismerésében a szűrővizsgálatoknak, csökkentésükben részben a nem gyógyszeres és gyógyszeres komplex terápiának, valamint a népesség széleskörű tájékoztatásának fontos szerepe van. A cél a CV prevenció, amit 2016-ban felújított – „Európai irányelvek a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére a klinikai gyakorlatban” címen közzétett – közös irányelv fogalmazott meg. A definíció szerint a CV prevenció azokat a szervezett társadalmi szintű, illetve individuális stratégiákat foglalja magába, amelyeknek célja, hogy a CV betegségek- és az azokhoz társuló szövődmények okozta egészségkárosodást megelőzze, vagy csökkentse.

2018-ban A VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia adott javaslatot a koszorúér-eredetű, agyi- és perifériás érbetegségek kockázatának becslésére, megelőzésére és kezelésére. A konszenzus konferencia az elfogadott javaslataiban figyelembe vette a hazai társa-

ságok ajánlásai mellett az Európai (ESC/EAS 2016) guideline-ban megfogalmazottakat is.

A rizikófaktorok felmérésére, azaz a kockázat becslésre több sémát (Framingham, PROCAM, Reynolds, WHO/ISH, QRISK, ASSIGN, stb.) is kidolgoztak, de jelenleg a SCORE szisztéma (Systemic Coronary Risk Estimation) javasolt a legtöbb európai országban és Magyarországon is. Az egyes sémák részben az életkor, részben a figyelembe vett rizikófaktorok számában és súlyozásában térnek el. A SCORE a 10 éven belül bekövetkező halálos CV események kockázatát becsüli meg, míg a többi séma a koszorúér betegség rizikóját.

A prevenció és terápiás stratégiában a teljes kockázatfelbecslés célja az a holisztikus szemlélet kialakítása, mely figyelembe veszi az egyes rizikófaktorok mellett a beteg életkorát, nemét, genetikai érintettségét, társbetegségeit, szocio-gazdasági környezetét, pszichés státuszát is. Ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal, hogy még a legkörültekintőbben végzett rizikó felmérés is csak a „fő” rizikófaktorokat veszi számba, a teljes kockázathoz pedig eddig közel 200 ismert rizikótényező járul hozzá különböző mértékben. A SCORE táblázat a látszólag egészséges egyének CV kockázatbecslésére alkalmas. Az ismert CV betegségben szenvedők, vagy nagy/igen nagy CV rizikójú betegek, fiatalok, vagy 60 év felettiek kockázata módosul.

Külön rizikóbecslő táblázatot kell alkalmazni a nagy és kis CV rizikójú országokban. Mindkét esetben más kategóriába kerülnek a nők és a férfiak.

Magyarország a nagy CV rizikójú országok közé tartozik, így a kockázatbecslést ebben a táblázatban kell meghatározni. A nők, a férfakkal azonos súlyú kockázati tényezők esetén általában alacsonyabb CV kockázattal bírnak, de ez csak annyit jelent, hogy a nők esetében a CV események kb. 10 évvel később jelennek meg.

Fiatalok esetében a relatív kockázati diagramot javasolt használni, ami kis abszolút rizikójú egyének esetén az azonos életkorúakhoz viszonyított relatív CV kockázatot mutatja. Ez arra vonatkozóan nyújt információt, hogy az életmódváltással csökkenthető a CV rizikó és az életkorral növekvő kockázat.

60 év feletti egyéneknél az értékelés lehet kevésbé szigorú, az indokolatlan gyógyszeres kezelés elkezdése okán. Ebben az életkorban már a korszpecifikus normál értékek is magasabb rizikót jeleznek.

A SCORE táblázat alapján kis/közepes CV kockázatú egyének (számított SCORE $\leq 5\%$), nagy rizikójú egyének (számított SCORE $\geq 5\%$ és $\leq 10\%$) és igen nagy CV kockázatúak (számított SCORE $\geq 10\%$) csoportja definiálható. Ez a kezelési stratégia meghatározásához is szükséges. Egy többszörös rizikófaktorral rendelkező egyén „kockázati kora” megegyezhet egy magasabb életkorú, ideális rizikóstatuszú egyénével.

1. KOCKÁZATBESOROLÁS	
Igen nagy kockázat	
– Akut súlyos állapotok: akut koronária szindróma, stroke, kritikus végtag-izsémia.	
– Klinikailag igazolt vagy képalkotó eljárással dokumentált atheroszklerotikus koronária, cerebrális, perifériás verőérbetegség:	
– korábbi myocardialis infarctus, iszkémiás stroke, TIA, aorta aneurysma, claudicatio intermittens, koronária (PCI, CABG)/carotis/perifériás revaszkularizációs beavatkozás, nem traumás végtagamputáció.	
– Képalkotók: koronária angiográfia, UH, MR, CT.	
– Diabetes mellitus (1-es és 2-es típus) és érelszűkösödés (pl. proteinuria) vagy jelentős lipidemlélkedéssel vagy jelentős vérnyomás-emelkedéssel, vagy dohányzással társult cukorbetegség.	
– Súlyos krónikus vesebetegség (GFR < 30 ml/min/1,73 m ² és proteinuria).	
– Familiáris hypercholesterinoemia (opcionális)	
SCORE $\geq 10\%$ /10 év.	
Nagy kockázat	
– Egyes súlyos kockázati tényezők (önállóan):	
– vérnyomás $> 180/110$ Hgmm, Koleszterinszint $> 8,0$ mmol/l.	
– Diabetes mellitus: minden cukorbeteg, aki nem tartozik az igen nagy kockázatú csoportba, de nem sorolandók ide a fiatal, 1-es típusú cukorbeteg.	
– Krónikus vesebetegség (GFR $30-60$ ml/min/1,73 m ² és/vagy proteinuria)	
– Boka-kar index $\leq 0,9$.	
– SCORE $\geq 5\%$ - $< 10\%$ /10 év.	
Közepes kockázat	Kis kockázat
– SCORE $> 1\%$ - $< 5\%$ /10 év.	– SCORE $\leq 1,0\%$ /10 év.

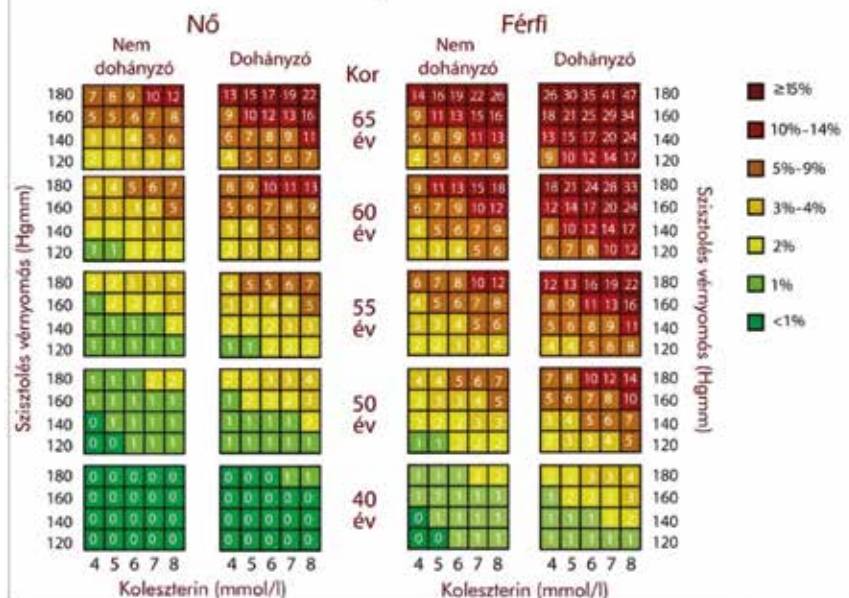
A rizikó felmérés egy élethosszig tartó tevékenység, tekintve, hogy a CV státusz a kor előrehaladtával és a fellépő társbetegségekkel összefüggésben folyamatosan változik.

A CV rizikótényezők csökkentése a mortalitás csökkenésében is tetten érhető. A dohányzás elhagyása, a vérnyomás és koleszterincsökkentő kezelés kedvező hatása bizonyított, bár ezt a kedvező trendet módosítja a 2-es típusú diabetes és az elhízás növekvő előfordulása.

A SCORE kockázatbecslését több tényező is módosítja, amit kiegészítő rizikó faktorokként figyelembe kell venni. Ezek megléte esetén a kockázati kategória súlyosbodhat.

2. SCORE KOCKÁZATBECSLŐ TÁBLA

Fatális szív- és érrendszeri események előfordulásának kockázata 10 éven belül



Relatív kockázatbecslés fiatal (<40 év) korosztály részére



Az ajánlás és a célértékek indoklását, valamint a gyógyszeres kezelés részleteit illetően lásd a Metabolizmus 2018. évi 1. számában közölt cikket a tájékoztató anyagot.

A jelenlegi CV rizikóbecslési módszerek nem megfelelőek az etnikai kisebbségekre. Az afrikai, dél-ázsiai népesség CV rizikója nagyobb, a kínai és dél-amerikai populációé alacsonyabb.

SCORE CHART kiegészítő rizikófaktorai



CV rizikófaktorok, különös tekintettel a nőkre

Nők esetében is a CV betegségek jelentik a vezető halálokat. Elsősorban a menopauza idején és azt követően gyorsul fel a szív és érrendszeri betegségek prevalenciája. Ebben az ösztrogén védő hatásának elvesztése kulcsszerepet játszik. Az ösztrogénhatás jelentős csökkenése kedvezőtlenül befolyásolja a zsíreloszlást, a diszlipidémiát, a magas vérnyomást, és az erek strukturális változását idézi elő. Ugyanakkor a nők CV szűrővizsgálata és kontrollja alulmarad a hasonló korú férfiakhoz képest, így a betegség felismerése és kezelése is késik. A nők hosszabb élettartamának köszönhetően is a CV betegségek élethosszra vonatkoztatott kockázata magasabb esetükben.

Hagyományos és új, nem hagyományos kardiovaszkuláris kockázati tényezők nők esetén



Menopauza idején fokozódik az obesitás és a 2-es típusú diabétesz gyakorisága is. Nők esetében a 2-es típusú diabétesz a CV események rizikóját háromszorosára növeli, ez magasabb, mint diabéteszes férfiaknál. A diabétesz a stroke kockázatát nőkben 2,28, férfiakban 1,83-szorosára növelte. A diabétesz 28%-kal, a prediabétesz 20%-kal növeli a pitvarfibrilláció relatív kockázatát.

Menopauzában a diszlipidémia részben az ösztrogénhiánnyal, részben a társuló diabéteszsel magyarázható. Az atherogén diszlipidémiát az emelkedett triglicerid, összkoleszterin, LDL- és csökkent HDL-szint jellemzi.

A dohányzás nőknél 25%-kal magasabb CV kockázatot jelent, az egyébként hasonló paraméterekkel rendelkező férfiakhoz képest. Felmérések szerint a nők fiatalabb korban kezdenek el dohányozni. A dohányzás és a fogamzásgátló tablettát szedők tromboembóliás, stroke és miokardiális infarktus kockázata jelentősen fokozott. Megfigyelték, hogy amennyiben a dohányzásról történő leszokás testúgygyarapodással jár, a dohányzás elhagyásától várható kedvező CV hatás elmarad.

Az obesitás a nőknél 64%-kal emeli a CV kockázatot, míg a férfiaknál 46%-kal. Az elhízás hátterében a nőknél gyakoribb tényező a mozgászegény életmód.

A hipertónia prevalenciája a nők esetében premenopauzában többek között az ösztrogén kedvező, vazodilatátor hatásának köszönhetően

kisebb, megjelenése csaknem egy évtizeddel eltolódik a férfiakhoz képest, de időskorban már gyakoribb. Ugyanakkor gyakoribb náluk a nem megfelelően kontrollált magas vérnyomás; ennek pontos oka egyelőre még nincs tisztázva.

Nem hagyományos kardiovaszkuláris kockázati tényezők nők esetében

Nők esetén ismert számos olyan, nem hagyományos rizikófaktor is, mely részben a graviditással, részben a menopauzával hozható össze-függésbe, bár etiopatogenezisük nem teljesen tisztázott.

A gesztációs hipertónia, preeclampsia 2,5-szeresére növeli a szülést követően a CV betegség kialakulásának esélyét. A koraszülés, amelyet a 37. terhességi hét előtti szülésként definiálnak – bár a pontos ok gyakran nem tisztázható – független kockázati tényezője a CV halálozásnak és hospitalizációnak. A 34. terhességi hét előtti szülés esetén a koszorúér-meszesedés kockázata tovább emelkedik.

A gesztációs diabétesz a későbbi diabétesz kialakulásának prediktora lehet, így a kismama szűrővizsgálat ajánlott.

A testsúlytöbblet szülést követő egy éven túl is fennállása jelentősen emeli mind a diabétesz, mind a CV kockázatát.

A szisztémás autoimmun betegségek jóval gyakoribbak nőkben, és CV kockázattal járnak. Rheumatoid arthritis esetén a miokardiális infarktus kockázata 2-3-szoros, míg a stroke kockázata 1,5-szeres a kontroll populációhoz képest. Szisztémás lupus erytematosusban szenvedőkben a miokardiális infarktus kockázata még ennél is magasabb.

A depresszió és a szívbetegségek közötti összefüggése jól ismert. Nőknél a depresszió kétszer gyakoribb, mint férfiaknál, és gyakran jár együtt dohányzással vagy elhízással. A depresszió ugyanakkor nehezíti a CV betegség felismerését, így késik a diagnózis és az adekvát terápia.

Az emlőrák kezelésében alkalmazott kemo/radioterápia CV rizikó-tényező, kardiotoxikus hatásuk révén konstriktív pericarditist, miokardiális és billentyű-fibrózist, valamint koszorúér-betegséget provokálhatnak. A kockázat a kapott sugárdózissal arányos, és akár két évtizeden

keresztül is fokozott kockázattal jár. Az emlőrák miatti kezelésben részesülő nők esetén az életkorra, a menopauza óta eltelt időre és a testtömegindexre korrigált, carotis ultrahangvizsgálattal detektált érlemezsedés kockázata 2,4-szer nagyobb, mint az emlőrákban nem szenvedő nőknél.

Menopauzában gyakoribb a hiperurikémia, az ösztrogén urikozuriás hatásának elmaradása miatt, amely szintén ismert kardiovaszkuláris kockázati tényező. A hiperurikémia összefügg a fokozott oxidatív stressz, a krónikus gyulladás, a szubklinikus szervkárosodások, az inzulinrezisztencia, az endotél-diszfunkció, a metabolikus szindróma és a cukorbetegség kialakulásával.

Az aurával kezdődő migrén esetében nőknél nő a stroke rizikója.

A korai menopauza (primer ováriális insuficiencia) éppúgy, mint a policisztás ovárium szindróma fokozott CV rizikót jelent, melynek mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

Irodalom

1. Tóth K. és mtsai: Kardiovaszkuláris rizikó hazánkban és Európában. *Metabolizmus*, XVI. évf.1. sz. 2018
2. Pados Gy. és mtsai: VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2018
3. Tóth K. és mtsai: Kardiovaszkuláris prevenció a klinikai gyakorlatban. Útmutató háziorvosoknak, kardiológusoknak 2017
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) *Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381,
5. Nádró Biborka és mtsai: Kardiovaszkuláris kockázati tényezők posztmenopauzában *Metabolizmus* | 2019 | 17. évfolyam, 2. szám
6. Stevens GA, et al: Global mortality trends and patterns in older women. *Bull World Health Organ* 2013; 91 (9): 630–639.

7. Zhu D, et al: Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol* 2019; 34 (3): 235–246.
8. Shiroma EJ, et al: Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 2010; 122 (7): 743–752.
9. Aune D. et al: Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diab Compl* 2018; 10.1016
10. Alföldi S.: A nők kardiovaszkuláris kockázata, fókuszban a hyperurikaemia *Metabolizmus* 2016; 14 évf. 1.

Zámolyi Károly

Az iszkémiás szívbetegség a leggyakoribb cardiovascularis megbetegedés. Bár a coronaria atherosclerosis a legfőbb patológiai szubsztátuma ennek a betegségnek, a különböző klinikai szindrómák patofiziológiai mechanizmusa különböző. A koszorúér betegségek kialakulásának valódi okát nem ismerjük, de a kockázatot fokozó rizikótényezők jól ismertek. Ezeket két csoportba oszthatjuk: befolyásolható és nem befolyásolható tényezőkre. Az első csoportba tartozik a három legfontosabb rizikótényező: dyslipidaemia, dohányzás és hypertonia. Ide sorolható a diabetes mellitus, köszvény, elhízás, mozgásszegény életmód is. A nem befolyásolható tényezők: nem, életkor, családi anamnézis, személyiség, veleszületett anyagcserezavarok. Újabban több haemostaticus faktort (magasabb fibrinogén, magasabb VII. alvadási faktor, emelkedett plasminogén aktivátor inhibitor 1 szint) valamint a magasabb homocystein szintet is jelentős rizikó tényezőnek tartjuk.

A klinikai szindrómák a következők:

1. Stabil angina pectoris
 - ♦ effort
 - ♦ kevert
2. Varians angina pectoris (Prinzmetal vagy vasospasticus angina)
3. Néma (silent) ischemia
4. Microvascularis angina (régbben X szindróma, kísér betegség)

5. Acut coronaria szindróma

- ♦ instabil angina pectoris
- ♦ myocardialis infarctus (NSTEMI, STEMI)
- ♦ hirtelen halál

Gyakran használjuk a következő fogalmakat: klasszikus angina pectoris, atipusos angina pectoris, angina aequivalens, angina decubitus. A klasszikus angina pectoris jól felismerhető a mellkasi fájdalom jellege, időtartama, kisugárzása, kiváltó tényező jelenléte, nitroglycerinre történő reagálása alapján. Az atipusos angina pectorisról a tünetek hasonlósága esetén beszélünk, de a klasszikus formától a fájdalom időtartamában (tartósabb) és jellegében (pl. egy ponton jelentkező szűrés) különbözik. Legtöbbször nitroglycerinre sem reagál pár percen belül.

Az angina aequivalens esetén fájdalom helyett nehézlégzés, gyengeség jelentkezik. Főleg idős betegekre jellemző. Az angina decubitust nocturnális anginának is nevezik, aminek két formája lehetséges. Az első forma az elalvás utáni első órákban lép fel, hasonló a paroxysmalis éjszakai dyspnoéhoz. Oka a megnövekedett cardiopulmonalis térfogat, ezért a betegek felülésre és nitroglycerinre jól reagálnak. Az a mellkasi fájdalom, amely közvetlenül lefekvés után jelentkezik ritkán iszkémiás eredetű. A másik nocturnális angina hajnalban a REM fázis alatt jelentkezik, kiváltásában autonóm mechanizmus szerepel. Az alvás ebben a fázisában ugyanis a szívfrekvencia és vérnyomás kifejezett fluktuációja figyelhető meg.

A két nocturnális angina pectoris formát el kell különíteni az instabil angina pectoris nyugalomban jelentkező formájától és a Prinzmetal (vasospasticus forma) angina pectoristól, ami gyakran a hajnali órákban jelentkezik.

Ad.1. Krónikus stabil angina pectoris

Klinikum. Az angina pectoris effort formája időnként, meghatározott fizikai vagy emocionális terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom, aminek a klinikai megjelenése (jelleg, időtartam, kisugárzás, nitrátra történő

szűnés) jellegzetes. A típusos formát leginkább a rövid – 5–15 perc – fennállási időtartam jellemzi. A fájdalom jellege legtöbbször retrosternalis szorítás, markoló, égő érzés. A betegek ezeket a tüneteket legtöbbször nem is fájdalomként élik meg. Gyakori az epigastriális fájdalom, ami a beteget és az orvost is gyakran megtéveszti, gastroenteralis betegségre (fekély, epekő) gondolnak. A fájdalom kisugárzása gyakran nem típusos, de a karban, vállban érzett fájdalom mindig keltse fel az angina gyanúját. Sokszor mellkasi dyscomfort érzés nincs, csak a kisugárzás helyén jelentkezik fájdalom, pl. a mandibulában, ami fogeredetű fájdalomra tereli a figyelmünket. A súlyosabb anginát leizzadás kíséri. Gyakran a hideg levegő, vagy evés váltja ki a panaszokat. Mindezen klinikai tünetek ismerete azért fontos, mert a szívizom ischemia diagnózisában, a beteg rizikó státuszának és prognózisának a megítélésében az angina pectoris, mint klinikai tünet a legérzékenyebb diagnosztikus eszköz.

Kevert formáról akkor beszélünk, amikor a betegnek effort és nyugalmi anginái is vannak. Sokszor kísért betegség esetén, nőknél észleljük. Ne tévesszük össze instabil angina pectorissal, ugyanis nem minden nyugalmi angina egyenlő instabilitással.

Elkülönítés. A mellkasi fájdalom elkülönítő diagnózisa nagyon fontos és sokszor nem könnyű feladat. A fájdalom lehetséges okai:

1. Cardiovascularis

- ♦ coronaria betegség (atheroscleroticus, nem atheroscleroticus)
- ♦ aorta billentyű betegség (stenosis esetén nappal terheléskor, aorta insufficientia esetén éjjel jelentkezik angina pectoris)
- ♦ cardiomyopathia (hypertrophias, dilatativ)
- ♦ pericarditis
- ♦ aorta dissectio és aneurysma
- ♦ mitralis prolapsus syndroma
- ♦ pulmonalis embolia, infarctus
- ♦ pulmonalis hypertensio

2. Neuromuscularis

- ♦ costochondritis (Tietze syndroma) és egyéb mellkasfal syndroma
- ♦ gyöki syndroma – herpes zoster, intercostalis neuralgia

- ♦ vállizületi fájdalom – periarthritis humeroscapularis

3. Gastroenteralis

- ♦ nyelőcső betegség (oesophagitis, nyelőcső spasmus, diverticulum, hiatus hernia)
- ♦ pepticus fekély vagy gastritis
- ♦ epehólyag betegség

4. Mellkas – tüdő

- ♦ pneumothorax
- ♦ pleuritis
- ♦ mediastinitis
- ♦ intrathoracalis tumor

5. Psychologiai

- ♦ psychoneurosis – pánik syndroma

Az aorta dissectio, a pulmonalis embolia, a pericarditis és a pneumothorax kizárása a legfontosabb, amit rövid időn belül el kell végezni a terápia megválasztása miatt. A mellkas rtg és echocardiographia – transoesophagealis is – a legfontosabb vizsgáló módszerek. A többi esetben – krónikus visszatérő panaszokról lévén szó – van idő az elkülönítésre. Az aorta dissectio okozta fájdalom hirtelen, tépő jelleggel lép fel, míg az ischemia okozta angina fokozatosan erősödik, főleg terhelés hatására. Pánik syndromát csak az organikus eltérések biztos kizárása után diagnosztizáljunk.

Funkcionális beosztás. A Kanadai Kardiológus Társaság ajánlása alapján:

I. Csak a kifejezettebb fizikai terhelés vált ki anginát, a szokásos napi fizikai aktivitás nem

II. Közepes fizikai aktivitás (> 200–400 m gyors séta, lépcsőzés, hegymenet, nagyobb étkezés, hideg, szél, stressz) váltja ki az anginát

III. Szokásos napi fizikai aktivitás váltja ki az anginát (séta < 200–400 m, egy emelet lépcsőzés)

IV. A legkisebb terhelés panaszt vált ki, sőt nyugalomban is jelentkezik angina

Fizikális jelek angina pectoris alatt. Hideg, nyirkos bőr, IV. és esetleg III. szívhang és paradoxan hasadt II. hang jelentkezik. Mitralis regurgitatio systoles zöreje a papillaris izom ischemiás eredetű átmeneti dysfunctioja miatt. Tensio és szívfrekvencia emelkedés, ritkán pulzus alternans kísérheti az angina pectorist.

Pathophysiologia. Bár a myocardialis ischemia és az angina nem szinonim fogalmak – ischemia lehet angina nélkül is – általánosan elfogadott, hogy az angina pectoris oka myocardialis ischemia. Az ischemia a myocardialis oxigén igény és az oxigén ellátás egyensúlyának a felbomlása miatt jön létre. Vagy nő az igény, vagy csökken az ellátás, illetve mindkettő fennállhat.

Myocardialis oxigén ellátást és igényt meghatározó tényezők:

A. Coronaria véráramlás

1. Coronaria rezisztencia
 - ♦ fix stenosis
 - ♦ dinamikus értónus
 - ♦ bal kamra falfeszülése
2. Coronaria perfúziós nyomás
3. Diastole időtartama

B. Myocardialis oxigén felhasználás

1. Bal kamra falfeszülése (transmuralis nyomás x radius)
 - ♦ preload
 - ♦ afterload
2. Contractilis állapot
3. Szívfrekvencia

A krónikus koronária betegség hátterében álló atherosclerosis patogenezisét illetően új ismeretekkel rendelkezünk. Általánosan elfogadott a „Response to injury” hipotézis: atherosclerosis az artéria falának az endothelium sérülésére adott krónikus gyulladásos reakciója. A atherosclerotikus plakk kialakulásában a lépések a következők: endothel sérülést követően → protektív célból megjelennek a celluláris adhéziós molekulák → a monocyták és T-sejtek az endothel sejtekhez tapadnak és bejutnak a subendotheliumba → a macrophagokká alakult monocyták felveszik az oxidált LDL-koleszterint → megjelennek a lipid gazdag habos sejtek → kialakulnak a zsíros csíkok és plakkok. Az érelmeszesedés tehát közepes fokú gyulladásnak tekinthető, sőt egyesek felvetik, hogy egy autoimmun betegségről van szó. Kétféle plakk alakulhat ki: stabil és vulnerabilis. A stabil plakknak vastag fibrózus sapkája van, kicsi a lipid magja, több simaizmot és makrofágot és kollagént tartalmaz és a koronária fal kontstriktív, negatív remodelinget mutat. Ennek következtében az ér lumene beszűkül és terheléskor vérellátási nehézség miatt angina lép fel. A vulnerabilis plakk ezzel szemben vékony fibrózus sapkával bír, nagy a lipid magja, kevesebb simaizmot, makrofágot és kollagént tartalmaz és a Glagov-féle expanszív pozitív remodeláció miatt, ami azt jelenti, hogy a plakk az érfal felé nő és nem a lumen felé, jelentősen stenosis nem alakul ki, ennek következtében angina sem jelentkezik. Ez a kis gyulladt plakk viszont bármikor megrepedhet és akut koronária szindrómát okozhat. Szignifikáns koszorúér betegség ellenére a coronarographia nem mutat szűkületet, vagyis az eredmény fals negatív lesz. Ez rossz terápiás döntést is eredményezhet. A kétféle plakk ugyanazon az éren is előfordulhat. Ezért van nagy jelentősége annak, hogy újabban többfajta vizsgáló módszerrel, amit strukturális-molekuláris imaging-nek nevez az irodalom (IVUS, OCT, PET/CT, MRI, SPECT/CT, EBCT, Near-infrared fluorescence (NIRF) a plakk karakterisztikáját állapítsuk meg a beteg rizikóbesorolásának az érdekében. Az atherosclerosis a gyulladásos és gyulladásellenes cytokinek „harcának” is tekinthető, sajnos a utóbbiakból kevesebb van, csak az interleukin-10 sorolható ide egyértelműen és az IL-4 és IL-6, valamint a GM-CSF variábilis.

Ad.2. Varians angina pectoris (Prinzmetal angina)

Klinikum. A Prinzmetal angina egy sajátos forma, amit a fájdalom alatt ST elevatio jellemez, mivel a vasospasmus révén átmenetileg teljes coronaria occlusio és következményes transmuralis ischemia jön létre. Varians formának azért nevezik, mert a fájdalom alatt nem ST depressio, hanem ST elevatio jelentkezik. Gyakran éjszaka jelentkezik és kamrai ritmuszavar kísérelheti major tünetekkel. Terhelés ritkán provokálja, többnyire nyugalomban lép fel, érdekes módon a nap mindig azonos időszakában. A klasszikus angina formánál veszélyesebb, az átmeneti ischemia főleg a hátsó falon jelentkezik és a gyakoribb jobb coronaria spasmus miatt átmeneti AV block is felléphet. A mellső falat ellátó éren fellépő spasmus életveszélyes ritmuszavart provokálhat. Időtartama hosszabb lehet és nitroglycerinre nem egyformán reagálnak a betegek. Migrainhez és Raynaud fenoménhoz is társulhat.

Pathophysiologia. A nagy epicardialis coronaria artériák fokális spasmusáról van szó. A betegek 90%-ban a spasmus helyén atherosclerosis plaque helyezkedik el, bár sokszor a coronaria stenosis mértéke nem szignifikáns. 10%-ban normális coronaria artériákat találnak a coronariographia során, azaz tiszta vasospasmusról van szó. Ritkán diffúz coronaria elvékonyodást találnak varians angina pectoris betegekben. A spasmus potenciális mechanizmusa többféle lehet:

- ♦ növekedett vagus tónus
- ♦ fokozott alpha – adrenerg receptor aktivitás
- ♦ csökkent béta – adrenerg receptor aktivitás
- ♦ fokozott serotonin receptor aktivitás
- ♦ endothel dysfunctio csökkent EDRF (NO) - el, prostacyclinnel
- ♦ fokozott thromboxane termelődés

Ad.3. Néma (silent) ischemia

Néma myocardialis ischemiáról beszélünk, amikor tudott coronaria betegség vagy coronaria spasmus esetén az ischemiás jelek – ST depres-

sio vagy elevatio, perfúziós vagy metabolikus abnormalitás, növekedett töltőnyomás, falmozgás zavar-fájdalom syndroma nélkül jelentkeznek. Holter ekg-val, terheléses vizsgálattal (izotóp, echo), PET-tel és haemodynamikai monitorozással diagnosztizálhatjuk. Az ischemiás szívbetegség minden klinikai megjelenési formájához társulhat, sőt a néma események gyakoribbak, mint a fájdalommal járók. Tiszta néma események aránya magas coronaria rizikóval rendelkező férfiakon 20–40%. Holter monitorozás alapján magas rizikójú beteg az, akinek több mint 2 mm-es ST depressioi jelentkeznek, az ischemiás epizódok 24 órás összidőtartama több mint 60 perc és 6-nál több az ischemiás epizódok száma 24 óra alatt.

Ad.4. Microvascularis angina (régábban, X syndroma, kísér betegség)

Az ischemiás szívbetegség azon formájáról van szó, amikor a nagy epicardialis erek normálisak és a kis coronaria ágak szintjén van eltérés. Klinikailag hasonló, mint a stabil angina pectoris. Myocardialis ischemia igazolható terheléses ekg-val és í szívizom scintigraphia os perfúziós eltérést mutat. Stress echoval falmozgászavar provokálható. Feltehetően csökkent coronaria vasodilatációs rezervról van szó. A betegség prognózisa nem jobb, mint az egyéb formáké.

Ad. 5. Acut coronaria syndroma (ACS)

A mellkasi fájdalom syndromával vizsgálatra kerülő betegeket az ekg alapján két infarctus csoportba oszthatjuk: ST elevatioval járó ACS (STEMI) és a nem ST elevatioval járó ACS (NSTEMI). Troponin emelkedés nélküli ACS-t instabil angina pectorisnak nevezzük.

Instabil angina definíciója. Az instabil angina pectoris egy külön entitás, az acut coronaria syndroma egyik formája. Súlyosságát illetően a stabil angina pectoris és a myocardialis infarctus között foglal helyet,

mivel infarctust előzhet meg, preinfarctusos anginának is nevezik. Időben történő felismerése döntő fontosságú a beteg adekvát kezelése, az infarctus megelőzése szempontjából. Nincs jellegzetes ST elevatio az ekg-n és enzim változás. A következő klinikai jellemzők közül legalább egynek jelen kell lennie:

1. Crescendo angina (súlyosabb, gyakoribb, elhúzódóbb) korábban stabil, effort anginás betegen
2. Újkeletű angina pectoris (rendszerint 1 hónapon belül), amely minimális terhelésre jelentkezik
3. Nyugalomban vagy minimális terhelésre jelentkező angina

Instabil angina klasszifikáció (Braunwald ajánlás).

Súlyosság alapján

- I. Újkeletű, súlyos, vagy accelerált angina. Nyugalmi nincs.
- II. Nyugalmi angina (48 órán belül nem volt) – subacut
- III. Nyugalmi angina (48 órán belül) – acut

Klinikai körülmények alapján

- A. Secunder forma – ismert kiváltó ok áll fenn, pl. láz, anaemia, tachyarrhythmia
- B. Primer forma
- C. Postinfarctusos angina (AMI után két héten belül)

Pathophysiológia. A myocardialis ischemia oka plaque ruptura, aminek következtében non-occlusiv vagy occlusiv trombus keletkezik. Az előbbi esetben NSTEMI, az utóbbiban STEMI jön létre. Az intra-intimális és murális thrombus változó mértékű coronaria szűkületet eredményez. A thrombus spontán feloldódhat, de a megrepedt plaque és a residuális

thrombus – amely thrombint és más thrombogén factort tartalmaz – újabb thrombus képződést eredményezhet. Az acut esemény főleg a nem szignifikáns coronaria stenosis okozó plaque-on következik be.

Ischemiás szívbetegség diagnosztikája

A diagnosztikában legfontosabb a valódi angina pectoris elkülönítése a nem kardiális eredetű fájdalomtól. Mellkasi fájdalomról panaszkodó beteg esetében a nyugalmi ekg vizsgálat minden körülmények között (lakáson is) elengedhetetlen. Első teendő az acut infarctus kizárása, de az eltérés nélküli ekg nem jelenti az ischemiás szívbetegség kizárását. A beteg anamnézisétől, klinikai állapotától, a fájdalom jellegétől függően kórházi beutalás javasolt. Krónikus stabil anginás betegek ambuláns vizsgálatok. A myocardialis ischemiát bizonyítanunk kell, amelyre a következő módszerek állnak rendelkezésünkre:

1. Mellkasi fájdalom alatti 12 elvezetéses ekg
2. Terheléses vizsgálatok:
 - ♦ kerékpár vagy futószőnyeg terhelés - tünetlimitált
 - ♦ terheléses szívizom scintigraphia
 - ♦ stress echo vizsgálat
3. Coronarographia

Emellett a nyugalmi falmozgás zavar illetve bal kamra funkció vizsgálata echocardiographiával történik és végezhetünk MRI illetve CT vizsgálatokat is. Az utóbbi csak a koronária elváltozást mutatja, ami nem azonos a szívizom ischemia kimutatásával. Néma ischemia kimutatása Holter ekg-val történhet.

Az ischemiás szívbetegség diagnózisának felállítása mellett a betegek rizikó csoportba sorolása is szükséges a kezelés megválasztása és a prognózis miatt. Terheléses ekg vizsgálatnál magas rizikójúnak tarthatóak a következő betegek:

1. < 6.5 MET-nél kisebb teljesítmény, vagy a szívfrekvencia nem haladta meg a 120/perc-t
2. > 2 mm-es ST depressio
3. Terhelés után > 6 perccel is ST depressio
4. ST depressio több elvezetésben
5. Systoles vérnyomás csökkenés a terhelés alatt
6. terhelés indukálta kamrai tachycardia

Tudnunk kell, hogy a terheléses ekg sensitivitása alacsony, átlagosan 65%, specificitása átlagosan 85%. Thallium vagy technecium scintigraphia vagy stress echocardiographia fontos a következő esetekben:

1. típusos panasz, nem diagnosztikus, vagy el nem végezhető ergometria
2. atípusos panasz, pozitív ergometria
3. típusos panasz, pozitív ergometria koronária rizikó faktorral nem rendelkező nőknél

A coronaria anatómia csak coronarographiával állapítható meg. Az alábbi esetekben szükséges az elvégzése:

1. Súlyos stabil angina pectoris esetén, ha a gyógyszeres kezelés hatástalan
2. Krónikus stabil angina pectoris, amely myocardialis infarctus után jelentkezik, vagy, ha alacsony terhelési szinten jelentkeznek az ekg-n az ischemiás jelek
3. Krónikus stabil angina és szárblock esetén pozitív perfúziós scintigraphia esetén
4. Stabil angina pectoris beteg tervezett nagyér műtét előtt
5. Életveszélyes kamrai tachyarrhythmia esetén ICD beültetés előtt
6. PTCA illetve CABG műtét után újra jelentkező angina esetén
7. Bizonyos foglalkozások (pl. pilóta) esetén

Lezajlott coronaria esemény (acut coronaria syndroma) után coronarographia indokolt, ha a beteg spontán angina jelentkezik, vagy a terheléses vizsgálatokkal szívizom ischemia igazolható (ischemia-guided kezelés).

Stabil angina kezelése

Nagyon fontos az életmódváltás és a rizikó faktorok erélyes kezelése, különösen a hypertonia és a hyperlipidaemia. A standard tüneti kezelés alatt a béta-blokkoló, Ca-csatorna blokkoló és tartós hatású nitrát adását értjük. Az események megelőzésére az aszprin, statin és RAAS gátló jön szóba, amely az atherosclerosis fent vázolt folyamatát befolyásolhatják. A két stratégia közül a gyógyszeres kezelést akkor is alkalmazni kell, amikor az invazív stratégia mellett döntünk.

A kezelés fő szempontjai:

- Primer prevenció – **aspirin** – 18% ↓ KV esemény, 23% ↓ MI De:
 - ♦ a halálozást nem befolyásolja
 - ♦ intracraniális vérzés 0,04%
 - ♦ gastrointestinalis vérzés 0,10%
- Vérnyomás csökkentés (SPRINT Study) – új célérték: 130/81 Hgmm
- LDL csökkentés: > 30% (újabbán > 50%)
- Egyéni döntés – szívfrekvencia csökkentés elsődleges fontosságú
- Béta – blokkoló (BB) a mortalitást nem befolyásolja primer prevencióban, csak infarctus után
- A kombinációs terápia nem effektívebb az ischemia vagy angina csökkentésében, mint a BB monoterápia (13)
- Allopurinol – csak ESC guideline – javítja az endothel funkciót
- 2. vonalbeli szerként jön szóba az ivabradin, nicorandil, ranolazin és a trimetazidin

Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelés lényege a szívizom oxigén igénye és a kínálata közötti egyensúly helyreállítása. Vagy javítjuk az oxigén kínálatot a vér-ellátás javításával, vagy csökkentjük a szív oxigén igényét. Legtöbbször mindkettőt egyszerre alkalmazzuk, az angina pectoris típusától és súlyosságától függően. A vérellátás koronária tágítással (vasodilatációs szerek) javítható, a munka szívfrekvencia illetve kontraktilitás csökkenéssel befolyásolható.

Mind a három csoport – nitrátok, beta-blokkolók, calcium-csatorna blokkolók – növeli a terhelhetőségi időt az angina és az ST depresszió felépéséig, valamint az angina gyakoriságot. Azonban egyik gyógyszer sem előzi meg a myocardialis infarctust vagy a koronária betegség okozta halált. A direkt összehasonlító vizsgálatok nem igazolták, hogy bármelyik csoport gyógyszerai hatásosabbak lennének a másik csoporténál. Ezek szerint nem lehet ésszerű magyarázatot adni arra, hogy melyik gyógyszer-csoporttal kezdjük a kezelést. Célszerű béta-blokkolóval kezdeni, mivel a szívizom oxigén igényét csökkentik a szívfrekvencia, vérnyomás és a kontraktilitás csökkentésével. Nincs olyan nagy vizsgálat, ami bizonyította volna, hogy stabil angina pectorisban csökkentik a koronária eseményeket és a mortalitást. A túlélést csak szekunder prevencióban, myocardialis infarctus és újabban a nem ST elevációs akut koronária szindrómás betegek primer angioplasztikája után javítják. A napi tapasztalat szerint a szív oxigén igényének a csökkentése bradycardizálás nélkül nem lehetséges, ezért a béta-blokkoló adása szinte nélkülözhetetlen.

Egyéb antianginás szerek

Molsidomin (N-ethoxycarbonyl-3-morpholino sydnonimine) egy pro-drug, amely a májban SIN-1-é mint aktiv metabolittá konvertálódik. Nitrátszerű hatással rendelkezik, NO-n keresztül hat. Orálisan közel teljesen felszívódik, hatáskezdet 10–15 perc, hatása tartós és nem alakul ki tolerancia. Trombocytá aggregatio gátló hatása is van.

A nicorandil egy K-csatorna aktivátor, amely nitrátszerű hatással bír. Relaxálja a simaizmot, „prekondicionálja” a myocardiumot, adása során nem alakul ki tolerancia.

Az FDA engedélyezte a ranolazin adását, amely a késői Na ionáram gátlásával csökkenti a Na és Ca túlterhelést, ezáltal a diasztolés falfeszülést anélkül, hogy az oxigén igényt vagy ellátást befolyásolná.

Trimetazidin hatása

A trimetazidin (TMZ) metabolikus változásokat okoz az ischemiás szívizom sejtekben. Ennek lényege az, hogy TMZ hatására az ATP szint csökkenés elmarad, azaz fenntartja a sejt ATP szintjét és csökkenti a laktát termelést. Optimális energia termelést biztosít az ischemiás sejtekben azáltal, hogy erőteljesen gátolja a zsírsavak oxidációját és az anyagcserét a zsírsav oxidáció felől a glucose oxidációja felé tolja el. A TMZ korrigálja az ionegyensúly változásait is, csökkenti a Na ion beáramlást és a Na/Ca pumpa révén csökkenti az intracelluláris Ca akkumulációt. A TMZ ellensúlyozza a szabadgyökök károsító hatását is.

Fontos tudni, hogy a TMZ a hatását nem a haemodinamikai változásokon keresztül fejt ki, kizárólag celluláris szinten hat. Nem növeli a sejtek oxigén kínálatát, csak jobb hatásfokkal képez ATP-t az ischemia alatt a sejtekben.

A trimetazidin jól alkalmazható stabil angina pectorisban a rohamok megelőzésére. Az irodalomban első szerként is említik, azonban inkább refrakter angina esetén kombinációban javasolt alkalmazni.

Sok új a trimetazidin kedvező hatását bizonyító vizsgálat született az elmúlt években. A trimetazidin megjavította a postinfarctusos betegek, ischemiás cardiomyopathiában szenvedők prognózisát, csökkentette a restenosis előfordulását, diabeteses betegeken csökkentette az anginás epizódok előfordulását és megakadályozta a bal kamra funkció romlását.

Az egyik legígéretesebb új gyógyszer az **ivabradin**, amely specifikus, szelektív szívfrekvencia csökkentő szer, kizárólag a sinus csomóra hat. Az If (“Funny”) áramot szelektíven gátolja. Nincs negatív inotrop hatása, a QTc-t, PQ távolságot nem nyújtja meg. Atenolollal és amlodipinnel történt összehasonlító vizsgálatokban a hatása megegyezett ezekkel a bevált antianginás szerekkel. Az új európai stabil angina ajánlásba is bekerült a beta – blokkoló kezelés alternatívájaként.

Biztató klinikai vizsgálati eredmények vannak az interleukin-1 β gyulladásos citokin ellenes monoklonális antitest, a canakinumab adásával. A CANTOS vizsgálatban myocardialis infarctuson átesett stabil anginás betegek vettek részt. A betegek egyik csoportja a standard kezelés mellett canakinumab-ot is kapott szignifikánsan kedvező eredménnyel. Ez azt jelenti, hogy az antiischemiás kezelés mellett a gyulladásellenes kezelés jelenti a jövőt. A colchicinnel is vannak kedvező eredmények.

Optimális gyógyszeres kezelés vagy revaszkularizáció (PCI, CABG)?

A legnehezebb a konzervatív gyógyszeres és az invazív stratégia között dönteni. Az utóbbi a magas rizikó csoportban és az optimális gyógyszeres kezelésre nem javuló tünetek esetén javasolt.

A korszerű PCI-vel végzett revaszkularizációs lehetőségek a 90-es években azt eredményezték, hogy eltolódás mutatkozott a gyógyszeres kezelés felől az invazív kezelési stratégia irányába. 2005-ben 11 randomizált vizsgálat metaanalízisét végezték el, amelyben stabil coronária betegeket vizsgáltak (N=2950) 1476 beteg PCI-ben részesült, 1474 gyógyszeres kezelést kapott. A két kezelési forma között nem volt különbség az összhálózás, a kardiális halálozás, a nem fatális infarctus és a revaszkularizációs beavatkozások gyakorisága tekintetében. Ezt a megállapítást erősítette meg a COURAGE Study-ban résztvevő betegek 15 éves követése is, amit 2015-ben közöltek. 2011-es amerikai PCI ajánlás (ACCF/AHA/SCAI) még úgy fogalmazott, hogy a PCI javítja az anginás panaszokat, de a túlélést nem javítja stabil anginában. A 2005 utáni években kezdtek olyan vizsgálatok is megjelenni, amelyek az új generációs gyógyszer-kibocsátó stentek (DES) jóvoltából PCI-s betegek túlélés javulását is észlelték. Kezd újra a mérleg elbillenni az intervenciós kezelési stratégia irányába, de az eddig elvégzett klinikai vizsgálatok eredményei megoszlanak ebben a kérdésben. A döntést a folyó ISCHEMIA trial-tól várják.

Acut coronaria syndroma (ACS) kezelése

STEMI esetén sürgős invazív beavatkozásra van szükség. A beteg panaszai és az ekg-n látott ST elevatio elegendő a diagnózis felállításához és a coronarographia elvégzéséhez, aminek során primer PCI (percutan coronaria interventio) történik stent beültetéssel. Az időfaktor nagyon fontos, ezért a beteget azonnal katéteres centrumba kell küldeni.

NSTEMI esetében a coronarographia elvégzése halasztható a beteg állapotától függően. Két órán belüli intervencióra van szükség folyamatos (ongoing) ischemia, kamrai vulnerabilitás és hemodinamikai instabilitás esetén. Egyébként 24–48 óra áll rendelkezésre.

Típusos klinikum, negatív ekg és nem emelkedett troponin esetén a betegek obszervációjára és ismételt ekg és troponin vizsgálatra van szükség.

Az infarctus utáni kezelésnek (szekunder prevenció) és gondozásnak nagy jelentősége van a mortalitás csökkentése érdekében. ACE-gátló, béta-blokkoló, aspirin és statin megfelelő dózisban történő adása feltétlenül szükséges.

Irodalom

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal 2019; 00, 1–71
2. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med 2015; 372:1291–1300.
3. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54:522–523.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37:267–315.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of ESC Guidelines acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39:119–177.

6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367:991–1001.
7. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39:3322–3330
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949–3003.
9. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al. COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1348–1358.
10. A Kardiológiai Szakmai Kollégium (írták: Czuriga István és Jánosi András) ajánlása: Stabil angina pectoris Kardiológiai Útmutató 2005/II 29–45 o.
11. Gibbons R, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline for the management of patients with chronic stable angina *Circulation* 2003; 107:149–158
12. Heidenreich PA, McDonald KM et al: Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927–36.
13. Tardif J-C, Ponikowski P. and Kahan T.: Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial *Eur Heart J* 2009; 30:540–548
14. Henderson RA, Pocock SJ, et al: Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161–70.
15. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77:265–284.
16. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:837–848

17. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, et al. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22:499510.
18. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39:213–260.

Zámolyi Károly

A háziorvosi gyakorlatban a betegek többsége szív- és érrendszeri panaszokkal keresi fel az orvost. A ritmuszavarok különböző formái nagyon gyakran fordulnak elő és a tachyarrhythmia pontos felismerése mellett terápiás nehézségeket okoznak a háziorvos számára. Az is baj lehet, ha a veszélyes ritmuszavart nem kezelik megfelelően és abból is baj származhat, ha jóindulatú ritmuszavart feleslegesen kezelnek.

A tachyarrhythmia akut szüntetését leszámítva a kezelés megkezdése előtt kardiológus szakorvossal együtt a következő kérdésekre kell választ keresni:

1. Mi a ritmuszavar pontos diagnózisa – pl. kamrai extrasystolia, vagy parasystolia
2. Mi az alapbetegség – mindig el kellkülöntenünk az ischemiás és nem ischemiás betegségeket
3. Milyen a bal kamra funkció – minél rosszabb a bal kamra funkció, annál veszélyesebb egy adott ritmuszavar és annál nehezebben kezelhető
4. Van-e ritmuszavart kiváltó extracardiális ok –pl. hyperthyreosis, gyógyszer okozta proarrhythmia
5. Hirtelen halál szempontjából a beteg milyen rizikó csoportba tartozik. Ez főleg kamrai ritmuszavarok esetén fontos.

A továbbiakban az egyes ritmuszavarokat és kezelésüket ismertetjük.

Sinuscsomó betegség. Sinus bradycardia, sinus leállások vagy sinoatrialis blockok jellemzik. Sokszor nagyobb pausa hívja fel rá a figyelmet. Holter vizsgálat segít a súlyosság eldöntésében. A major tüneteket okozó bizonyított betegség esetén csak a pacemaker beültetés lehet a választandó kezelés, ezért a beteget pacemaker centrumba kell küldeni. Enyhe, major tüneteket nem okozó sinuscsomó betegség esetén a sinus frekvencia gyorsítása történhet hydralazinnal, theophyllinnel, salbutamollal. A sinus bradycardia mellett paroxysmalis jelleggel fellépő pitvari tachyarrhythmia – bradycardia-tachycardia syndrome – a sinuscsomó betegség egy speciális, nehezen kezelhető formája. Enyhébb esetekben próbálkozhatunk ISA tulajdonságú béta-blockoló adásával, de nagyobb asystoliával járó váltások esetén pacemaker jön szóba.

Supraventricularis extrasystolek. Sokszor nem járnak strukturális szívbetegséggel, extracardiális okot kell keresnünk. Általában veszélytelenek, máskor supraventricularis tachyarrhythmia indíthatnak. Ritkán van szükség gyógyszeres kezelésre.

Egygócú pitvari tachycardia. A paroxysmalis forma legtöbbször reentry mechanizmusú és strukturális szívbetegséggel jár, míg a tartós (incessant) forma gócos eredetű és sokszor nincs alapbetegség. A pitvari tachycardia 2:1-es AV blockkal legtöbbször digitalis intoxicációban fordul elő. A háziorvos feladata a paroxysmalis formánál a beteg kardiológussal történő konzultációja az alapbetegség megállapítása miatt. Szerencsére ez a tachycardia forma a supraventricularis tachycardiák kb. 5-10%-át teszi ki, mert a kezelése legtöbbször inefektív. Na-csatorna blockolókkal (I/A és I/C) és III.csoportba tartozó szerekkel próbálkozhatunk. A tartós formában gyakran csak a kamrafrekvencia csökkentésére törekedhetünk. Radiofrekvenciás katéter ablatio a legkorszerűbb kezelési mód.

Többgócú pitvari tachycardia. három vagy több eltérő morfológiájú P hullám – közöttük izoelektromos vonal – változó PR intervallum és AV

block jellemzi. Legtöbbször acut betegségben szenvedő idős beteg, 60%-ban pulmonalis betegségben, légzési elégtelenségben, theophyllin túladagolásban észleljük. A kamrafrekvencia lassítása főleg Ca-csatorna blockolóval történjen, emellett magnézium és kálium adása jön szóba. A beteg legtöbbször kórházi kezelést igényel.

Pitvari flutter. Típusos esetre a II, III, aVF-ben negatív „fűrészfog-szerű” flutter hullám jellemző, kezeletlen esetben legtöbbször 2:1-es AV blokkal jár, ezért a kamrafrekvencia 150/perc. Az AV block változó arányú lehet, 4:1-es bloknál a kezelés megkezdése előtt AV blokkra is gondoljunk.

A pitvari flutter haemodynamikailag kedvezőtlenebb, mint a pitvarfibrillatio, ezért általában gyors megszüntetésre törekszünk. Ezt főleg a beteg keringési állapota sürgeti. A háziorvos frissen fellépett flutter esetében, ha az magas kamrafrekvenciával jár, sürgősen utalja a beteget kórházba, ahol külső elektromos cardioversioval a sinus ritmust helyreállítják.

Ha sürgős cardioversiora nincs szükség, akkor béta-blockolóval és a digoxin i.v. adásával csökkenthetjük a kamrafrekvenciát. Tartós digitalizálással a flutternt pitvarfibrillatióba vihetjük át. Azt nagyon fontos tudni, hogy flutterben chinidint önmagában ne adjunk, mert vagolyticus hatása miatt 1:1-es pitvar-kamrai átvezetés jöhet létre 300/perc-es kamrafrekvenciával.

A sinus ritmus fenntartása I/A, I/C + II. és IV. csoportba tartozó szerekkel lehetséges. Sotalol és végső esetben amiodaron is szóbajön. Típusos flutter esetében mindig gondoljuk katéteres ablatiora.

Pitvarfibrilláció

Mivel az extrasystolék után a leggyakoribb klinikai jelentőségű ritmuszavar, ezért ezzel részletesebben foglalkozunk.

A pitvarfibrilláció epidemiológiája

A pitvarfibrilláció (PF) jelentőségét az adja, hogy egy életminőséget rontó gyakori népbetegségről van szó, amely jelentős morbiditás és

mortalitás növekedéssel jár. A prevalenciája megjósolhatóan jelentősen nőni fog, az USA-ban 2050-re több mint két és félszeresére fog nőni a betegek száma, ami kb.16 milliót jelent. 40 éves kor felett minden negyedik férfi vagy nő pitvarfibrillációban fog szenvedni. Arritmia miatt PF esetén van legtöbbször szükség kórházi felvételre. A mortalitás rizikóját kétszeresére, a hospitalizáció rizikóját 2-3-szorosára növeli.

A legrettegettebb szövődménye a stroke, aminek a rizikója ötszörösére nő a pitvarfibrilláló betegeken a nem fibrillálókéhoz képest. Az ischémiás stroke hátterében 15-20%-ban PF áll. A stroke rizikója a kor előrehaladtával nő, a Framingham vizsgálatban 80 év felett minden negyedik stroke oka PF. A PF okozta stroke sokkal súlyosabb, nagyobb az infarctus nagysága, gyakoribb a súlyos vérzéses transzformáció és magasabb a mortalitás. Fontos hangsúlyozni, hogy a stroke rizikó tünetmentes PF esetén is perzisztál. A betegek 11 százalékában legalább egy néma cerebrális infarctust találtak. A PF és a szívelégtelenség között is szoros korreláció áll fenn, NYHA IV.stádiumban a betegek felében PF-t észleltek. Ugyanakkor a pitvarfibrilláció – főleg magasabb kamrafrekvencia esetén – is tud ugynevezett tachycardiomyopathiát okozni.

A pitvarfibrilláció mechanizmusa

A PF egy progresszív betegség. Paroxysmális formával kezdődik, majd az idő előrehaladtával perzisztenssé válik, és később megy át permanens formába. A PF az első évben 10%-ban rekurál, majd a rekurrencia aránya 5%/év. Évtizedek alatt a betegek mindössze 2-3%-a marad a paroxysmális formában, 5 év elteltével a betegek 70%-a permanens PF-t mutat. A betegség lefolyása teljesen egyéni, nem random módon jelentkezik.

A PF okai között leggyakoribb a hypertonia betegség, de gyakran fordul elő diabetesben, szívelégtelenségben, pajzsmirigy betegségben, billentyű hibákban. Pulmonalis okokra, obesitasra, alkohol hatásra is gondolni kell. Újabban az alvási apnoe és a PF között is oki kapcsolatot találtak, sőt genetikai háttér is bizonyos családi ahlamozódások esetén feltételezhető.

A PF patofiziológiájában két fő mechanizmus együttesen játszik szerepet:

1. Megnövekedett automácia egy vagy több rapidan depolarizáló fókuszban
2. Egy vagy több kört involváló reentry

A PF fellépéséhez és fennmaradásához 3 tényezőre van szükség:

1. trigger – ez legtöbbször egy v.pulmonalis ektópiás góc – a ritmuszavar indításában és fenntartásában játszik szerepet
2. szubsztrát – ami lehet egy pitvari hegesedés, myocarditis stb.
3. moduláló faktor – elektrolit és központi idegrendszeri tónus változás

Az izolált fókusz önálló működése és az önálló, fókusz nélküli úgynevezett szubsztrát fibrilláció között több átmenet lehetséges. A rapidan kisülő pitvari fókusz – amely leggyakrabban a superior vena pulmonalisban található – indítja el a PF-t. Ez a fókusz a jobb pitvarban, ritkán a vena cava superiorban és sinus coronariusban is előfordulhat. A fókuszok ablatioja kuratív lehet.

A funkcionális reentry körök nagyságát a refrakteritás és az ingerületvezetési sebesség határozza meg. Ez utóbbi kettő szorzata a hullámhossz, amely a pitvari izomtömeg nagyságával a reentry körök számát határozza meg. Minimum hat reentry körnek kell lennie ahhoz, hogy a pitvarfibrillatio kialakuljon és fennmaradjon. Minél nagyobbak a pitvarok és minél kisebb a hullámhossz, annál több reentry kör jelentkezik és annál valószínűbb a PF tartós fennmaradása. A PF-nak tehát a rövid refrakteritás és a lassú vezetési sebesség kedvez. Emellett az ingerületvezetés inhomogenitása (fokozott anizotropia) és az inhomogén repolarizáció is szerepet játszik.

A pitvarfibrillatio egy progresszív elektrofiziológiai és anatómiai átalakulást, változást, úgynevezett remodelinget eredményez a pitvarokban. Ennek a remodeling folyamatnak a lényege az, hogy a PF fennállási idejével arányosan a pitvar refrakter periódusa csökken a PF átlagos ciklushosszával együtt. Állatkísérletekben azt találták, hogy ez a rövidülés 6 napig tartott és 120 msec volt az a kritikus fibrillációs intervallum, amelynél a PF fennmaradásának ideje exponenciálisan megnőtt.

Azaz a pitvarfibrilláció saját maga nemz pitvarfibrillációt. Ezzel párhuzamosan a pitvari elektrogramok morfológiája is megváltozik, a nagy amplitúdójú, jól elkülönülő jelekből kis amplitúdójú fragmentált elektrogramok keletkeznek.

A refrakter periódus első napokban történő csökkenése a klinikai gyakorlat számára ezt jelenti, hogy törekedni kell a sinus ritmus minél korábban – 24–48 óra – történő helyreállítására. Az idő múlásával egyre kisebb a valószínűsége a PF spontán megszűnésének és a régóta fennálló PF kardioverziója is nehezebben vihető végbe.

Az anatómiai remodeling lényege az, hogy a pitvarfibrillatio a pitvarok kitágulását eredményezi, amihez fibrotikus elváltozások társulnak.

Az elektromos és anatómiai remodeling időbeli lefolyásának ismerete azért fontos, mert a folyamat befejeződése után a sinus ritmus helyreállítására kicsi az esély, illetve nincs szükség. Ez az idő általában egy év.

Tromboembólia

Bár az ischemiás stroke és szisztémás artériás occlusio oka PF-ban a bal pitvarban képződött trombusból származó embólia, a tromboembólia pathogenesise komplex. Trombus elsősorban a bal pitvari fülcsében keletkezik, ahol az áramlás lecsökken. A korábbi ismereteink szerint kb. 48 óra kell a trombus kialakulásához, de a TEE vizsgálatok szerint rövidebb idő is elegendő. A stasis mellett az endothel dysfunctio a másik fontos tényező a trombus keletkezésében.

Vizsgálatok PF-ban

A klinikai vizsgálatokat két csoportba osztották: minimálisan elvégzendő és kiegészítő vizsgálatok. Minimálisan el kell végezni az anamnézis felvételt és a fizikális vizsgálatot, ekg, mellkas rtg-t, echocardiographiát és a pajzsmirigy hormon meghatározást. Kiegészítésként terheléses vizsgálatra, Holter monitorozásra, TEE –re és elektrofiziológiai vizsgálatra lehet szükség. Az utóbbit csak a széles QRS tachycardia mechanizmusának a tisztázására javasolják.

A legveszélyesebb a panaszokat nem okozó úgynevezett néma (silent) PF, aminek a felismerése gyakori pulzus tapintással, több napos Holter vizsgálatokkal és beültethető úgynevezett "loop recorderrel" történhet.

Kezelés

A kezelésnek 3 fő célja van:

1. A tünetek csökkentése (palpitatio, fáradtság, dyspnoe), az életminőség javítása. Ezt a következő módokon érhetjük el:

- a. Sinus ritmus helyreállítása
- b. Sinus ritmus fenntartása, PF megelőzése
- c. Kamrafrekvencia szabályozása

2. Tromboembólia megelőzése – anticoaguláns kezelés

3. Tachycardia indukálta myocardialis remodeling és szívelégtelenség megelőzése

A PF-ban szenvedő beteg kezelésének a megkezdésekor egy kezelési stratégiát kell felállítani. A beteg állapota, a PF fennállási ideje, a rekurálás gyakorisága, az alapbetegség, a bal kamra funkció és az embólia rizikó-faktorok alapján dönteni kell arról, hogy kardioverziót végezzünk-e, vagy a PF fenntartása mellett a kamrafrekvenciát normalizáljuk. A ritmus kontrol vagy a frekvencia kontrol előnyösebb-e, ezt több klinikai vizsgálat döntötte el. A legnagyobb közülük az AFFIRM vizsgálat volt, amely az összmortalitás vonatkozásában a két kezelési csoport között nem mutatott szignifikáns különbséget. (A többi négy vizsgálat (HOT CAFÉ, PIAF, RACE, STAF) is hasonló eredményre jutott, azzal a fontos megjegyzéssel, hogy a túlélés azok körében nőtt meg szignifikánsan, akik sinus ritmusban voltak és anticoagulálásban részesültek. Ez a gyakorlat számára azt jelenti, hogy nem kell mindenáron a sinus ritmus fenntartására, a ritmus kontrollra törekedni, a frekvencia kontroll is választható, azzal a megjegyzéssel, hogy a betegek terhelési kapacitása, életminősége természetesen sinus ritmusban jobb. A két kezelési stratégia között a döntést egyénileg kell meghozni, a fő szempontot a beteg panasza kell, hogy jelentse. A gyógyszeres kezelés során az úgy-

nevezett PF-s terhelés (ritmuszavar fennállási idő, gyakoriság) csökkentése már eredménynek számít. Újabban egy harmadik kezelési stratégia is szóbajön, a katéteres ablatio. Az új PF-s ajánlásokban egyre inkább javasolható kezelési módként jelenik meg, paroxysmális formában akár elsőként választható. A legjobb eredmények a lone típusú PF-ban normális pitvarnagyság esetén mutatkoznak. Gyógyszeres kezelés sikertelensége és a betegnek sok panaszt okozó PF esetén kell gondolnunk erre a kezelési lehetőségre.

A sinus ritmus helyreállítása (kardioverzió)

A kardioverzió lehet akut, vagy késői elektív, gyógyszeres és elektromos. A sinus ritmus helyreállítása megjavítja a tüneteket, a keringést és növeli a cerebrális vérátáramlást.

Akut kardioverzió a PF fellépése után 48 órán belül jön szóba, kivéve azokat az eseteket, amikor keringésösszeomlás miatt azonnali elektromos kardioverzióra van szükség. Tudni kell azonban, hogy a friss PF-k kb. 50% – a 24–48 órán belül spontán megszűnik. Bal pitvari trombus és szisztémás embolizáció korai kardioverzió esetén is előfordulhat. Heparin védelemben a kardioverzió elvégezhető és utána 4 hetes anticoagulálás szükséges embólia rizikó faktorok fennállása esetén. Utána a tartós anticoagulálás szükségességéről is dönteni kell.

A 48 órán belüli kardioverzió sikeresen végezhető antiarrhythmias gyógyszerekkel, elsősorban I/C szerekkel. Propafenon használható elsősorban erre a célra intravénás vagy orális formában. A propafenon 2 mg/kg i.v. vagy 600 mg per os adagban egyformán effektív. A III. típusú szerek közül az amiodaron orálisan és intravénásan is megszüntetheti a PF-t. Fr kifelé irányuló K áramot, ezáltal nyújtja a repolarizációt. 0.010–0.025 mg/kg dózisban friss PF-ban a betegek 12–46%-ában volt eredményes, az átlagos konverziós idő 19 perc volt. A legújabb szer a pitvar szelektív vernakalant, ami iv. és infúziós formában a betegek felében állítja vissza a sinus ritmus 11 perces átlagos konverziós idővel.

Késői elektív kardioverzió előkészítésekor két szempontot kell figyelembe venni. Az egyik a kamrafrekvencia, amit normalizálni kell a kardioverzió előtt és alatt, a másik az anticoagulálás. 48 órán túl fennálló

PF esetén kardioverzió csak 3 hetes effektív anticoagulálás után végezhető, amit a sinus ritmus helyreállítása után 4 hétig kell folytatni. A másik lehetőség a transoesophagealis (TEE) echo vizsgálat végzése. Pitvari trombus kizárása esetén 48 órán túli PF is kardiovertálható heparin védelemben. Újabban alacsony molekulásúlyú heparin is használható erre a célra. A kardioverzió utáni 4 hetes anticoagulálásra ilyenkor is szükség van. Fülcsé trombus esetén anticoagulálás után három héttel kontroll TEE javasolt. Változatlanul fennálló trombus esetén a beteget frekvencia kontrollra és tartós anticoagulálásra kell állítani. Gyógyszeres kardioverziót 1-2 hetes PF esetén érdemes végezni, mert ennél régebben fennálló PF esetén a konverziós arány csak 40%. Digitalis, verapamil, propranolol és esmolol csak ritkán szünteti meg a PF-t. A digitalis hatékonysága a placeboéval azonos, ezért kardioverzióra nem alkalmas.

Van Gelder vizsgálatai szerint a kardioverzió sikere nem a pitvar nagyságával, hanem a PF fennállási idejével és a beteg életkorával függött össze. Általában a PF egy éves fennállását tekinthetjük annak a határnak, amely felett a kardioverzió megfontolandó, az alacsony konverziós ráta és a sinus ritmus fenntartásának csekély esélye miatt. A 60 mm-nél nagyobb átmérőjű bal pitvar esetén is kevés az esély a sinus ritmus fenntartására.

A sinus ritmus fenntartása, PF megelőzése

A sinus ritmus fenntartása, a PF megelőzése nagyon nehéz feladat. A sikeres kardioverzió után nagyon alacsony a valószínűsége annak, hogy aktív gyógyszeres kezelés nélkül a beteg sinus ritmusban marad. Kontrollált vizsgálatokban a placebo csoportokban a sikeres kardioverzió után a betegek 21–40% maradt csak sinus ritmusban. Legmagasabb a visszatérési ráta azokban a betegekben, akiknek hosszan fennálló PF-jük volt, nagy a bal pitvaruk és előzetesen több gyógyszer hatástalannak bizonyult.

Sinus ritmus fenntartására I és III. csoport gyógyszerei jönnek szóba. Fontos tudni, hogy bármelyik gyógyszert választjuk, az első évben a sinus ritmus csak a betegek felében tartható fenn. A kezelés hatékonysága

sa mellett a biztonságosságát, a proarrhythmia veszélyt is figyelembe kell venni. Főleg a propafenon preferálható a béta blokkoló hatása miatt, emellett a negatív inotrop hatása sem olyan erős, mint a flecainidé. A propafenon fenntartó dózisa 2×300 mg/nap legyen, mert ez a dózis effektívebb a 3×150 mg/nap-nál. Átmenetileg napi 3×300 mg is adható. Az hatékonyság a dózis emelésével nő. A III. csoport szereit közül a sotalol a PF megelőzésben nagyon effektív szer, a proarrhythmogén tényezők figyelembe vételével a torsade veszély alacsony és főleg az ischémiás eredetű PF-ban választandó, napi 2×160 mg dózisban. Újabban az érdeklődés az alacsony dózisú amiodaron kezelés felé fordult. Az amiodaron proarrhythmias hatása minimális, a mellékhatásai viszont nem elhanyagolhatók. A fő probléma az, hogy a kevés mellékhatást előidéző napi 100 mg-os dózis nem nyújt elegendő profilaxist a PF-s attackokkal szemben. Adatok vannak arra, hogy sikeresen tartható a sinus ritmus metoprolollal (METAHER study) és a bisoprolol ugyanolyan hatékony, mint a sotalol.

A kamrafrekvencia szabályozása

Ha a sinus ritmust nem lehet visszaállítani vagy a profilaktikus gyógyszeres kezelés ellenére fenntartani, akkor a permenens PF kamrafrekvenciáját kell megfelelő szinten tartanunk. Magas kamrafrekvencia esetén a betegnek súlyos panaszai vannak és tartós fennállás esetén bal kamra dysfunctio alakul ki. Ez utóbbi reversibilis a kamrafrekvencia normalizálásakor.

A kamrafrekvencia az AV csomó effektív refrakter periódusával függ össze, ezért csak az a gyógyszer csökkenti a kamrafrekvenciát, amelyik sinus ritmusban növeli az AV csomó effektív refrakter periódusát. A legregebben használt lassító szer a digitalis, amely főleg szívelégtelenségben hasznos. A hatását az autonóm idegrendszeren keresztül fejti ki, növelve az AV csomó vagus befolyását. Ez a mechanizmus magyarázza meg azt, hogy a digitalis a nyugalmi szívfrekvenciát csökkenti, terheléskor a vagus tónus csökkenése és a fokozott szimpatikus tónus miatt a frekvencia megnő. A digitalis terápiás vérszintje ellenére a napi aktivitás során a panaszok megmaradnak. Ezért a digitalis első - vonalbeli szer-

ként történő adása PF-ban nem ajánlott. A frissen fellépő pitvarfibrillatio általában magas kamrafrekvenciával jár. Ilyenkor a digoxin effektíven csökkenti ugyan a kamrafrekvenciát, de a hatás kezdete 60 perc múlva jelentkezik és a teljes hatás csak 6 óra múlva mutatkozik. A digoxin legtöbbször nem növeli a terhelési toleranciát és a betegek felében a frekvencia csökkentő hatását elveszíti.

A béta-blokkolók a szimpatikus stimuláció gátlása révén az AV csomó vezetést lassítják, első szerként javasoltak a kamrafrekvencia csökkentésére. Terheléskor is effektíven kontrolálják a kamrafrekvenciát. WPW szindrómához társuló preexcitált pitvarfibrillatióban (széles preexcitált QRS-k magas kamrafrekvenciával) digoxin, adenosin, calcium – csatorna-blokkolók és béta-blokkolók adása nem ajánlott, mert a járulékos köteg vezetését nem befolyásolják, csak az AV csomót. Ezáltal megnőhet a járulékos kötegen levezetett kamrafrekvencia és a hypotensio mellett kamrafibrillatio precipitálódhat. I.v. procainamid vagy propafenon adására van ilyenkor szükség. Végső esetben az amiodaron is használható frekvencia kontrolra, ha más módon nem értünk el eredményt.

A RACE II vizsgálat alapján PF-ban a javasolt célfrekvencia nyugalomban ≤ 110 /perc lehet, bal kamra dysfunctio esetén vizsont tartani kell a nyugalmi ≤ 85 /perc frekvenciát, és csak terheléskor mehet a frekvencia maximum 110/percre.

A frekvencia szabályozásnak van nem gyógyszeres módszere is. Ennek két lehetősége van. Radiofrekvenciás katéter ablatioval teljes AV blockot hozhatunk létre, majd biventricularis pacemaker beültetés történik.

Tromboembólia profilaxis

A PF legsúlyosabb szövődménye a stroke. Nagy randomizált vizsgálat multivariációs analízise szerint a stroke rizikója független a PF időtartamától, paroxysmális vagy perzisztáló jellegétől. Pitvari flutter antoagulálása vonatkozásában ugyanúgy kell eljárunk, mint PF esetén.

Kinél kell anticoaguláns kezelést alkalmazni?

CHA2DS2-VASc score-t vesszük alapul

Rizikó faktor	Score
Pangásos szívelégtelenség/bal kamra diszfunkció	1
Hypertonia	1
Kor ≥ 75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/trombo-embolia	2
Vaszkuláris betegség	1
Kor 65-74	1
Női nem	1
<i>Maximális pontszám:</i>	<i>10</i>

1-es score esetén mérlegelendő az orális krónikus anticoaguláns kezelés. (IIa ajánlás) ≥ 2 -es score esetén mindenképpen javasolt az anticoaguláns kezelés még akkor is, ha a beteg jelenleg sinus ritmusban van. Az aspirin kikerült az ajánlásból, 0 score esetén nem szükséges antithrombotikus kezelés. Az ajánlás az új anticoagulánsokat NOAC vagy DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) helyezi előtérbe, a K-vitamin antagonisták alternatívaként szerepelnek. A NOAC-ok felírhatósága szigorú szabályokhoz kötött. INR ellenőrzésére nem, de GFR ellenőrzésre szükség van. A K-vitamin antagonisták teljesen nem mellőzhetők, pl. műbillentyű esetén csak ezek a szerek adhatók. Az orális anticoaguláns kezeléskor a vérzéses score-t (HAS-BLED) is figyelembe kell venni.

Az aspirin, vagy az aspirin+clopidogrel kezelés stroke/tromboembolia megelőző aktivitása nem éri el az anticoaguláns kezelés hatásosságát, ezért a két kezelés egymással nem helyettesíthető. Ha a beteg vérzéses mellékhatások miatt nem tud anticoaguláns szert szedni, akkor csak asprint kapjon, mert az aspirin+clopidogrel okozta vérzéses rizikó egyezik az anticoagulánsával. 75 év felett a vérzéses komplikációkban a warfarin és az aspirin között nincs különbség.

Supraventriculáris reguláris reentry tachycardiák

Sinuscsomó reentry – a paroxysmalis jelleg és a tachycardia alatti változatlan P morfológia jellemzi. Béta-blokkoló és Ca-antagonista adása jön szóba, az utóbbi sokszor hatásosabb

AV nodalis reentry tachycardia – Atrioventricularis reentry tachycardia. A típusos paroxysmalis supraventricularis tachycardia két formája. Az utóbbi járulékos köteget involváló forma (WPW-s tachycardia). A keskeny QRS tachycardiák megszüntetését a beteg maga elkezdheti a vagus manőverekkel. Ezekre a beteget ki kell oktatni. Legfontosabb az, hogy a tachycardia fellépésének a pillanatában Valsalva manővert kell alkalmazni, lehetőleg fekvő helyzetben. A jéghideg víz arcra locsolását (diving reflex) is ki lehet használni, főleg gyermekeken. Az orvos által későn alkalmazott carotis sinus massage sokszor hatástalan. A gyógyszerek közül az első választandó szer az adenosin lehet (6–12 mg) amely mint A1-receptor agonista extrém rövid hatású (15–20 sec), előnye hogy széles QRS tachycardiában is beadható (kivéve a WPW-s antidrom tachycardiát), de csak a supraventricularist szünteti meg (ritka kivétellel egy speciális kamrai tachycardia formát is). Asthmás rohamot, bronchospasmust provokálhat arra érzékeny betegeken és pitvarfibrilláció léphet fel. Adenosin hiányában az i.v. verapamil adása (5–10–15mg) jön szóba, amely ugyanolyan hatásos lehet, mint az adenosin. Hátránya, hogy tensio esést okozhat, amit előzetesen adott i.v. calciummal tudunk kivédeni. Fontos tudni, hogy adenosin, digitális és verapamil széles QRS-ű, WPW-s pitvarfibrillatióban nem adható. Ilyenkor i.v. propafenon illetve procainamid a választandó szer.

A **hosszú RP' tachycardiákban** a verapamil szokott a legjobb hatású lenni. A digitális i.v. adásának e szerekkel szemben semmi előnye nincs, sőt bizonyos tachycardia formákat fenntarthat.

Gyakori paroxysmus esetén radiofrekvenciás katéter ablatio jön szóba. Bizonyos foglalkozások esetében, pl. pilóta és versenyszerű sportolóknál a járulékos köteg ablatio tachycardia nélkül is elvégzendő. A magas rizikójú betegek esetében – rövid refrakteritású járulékos köteg magas kamrafrekvenciájú pitvarfibrillációval – a katéteres ablatio az első választandó kezelési mód. Mivel a katéteres ablatio kuratív megoldást jelent, manapság tartós gyógyszeres kezelést ezekben a betegeknél ritkán alkalmazunk.

Kamrai ritmuszavarok

Kamrai extrasystolek. Első teendő az, hogy a kamrai parasystoliától elkülönítsük. A nem fix kapcsolási idő, a fusios ütések jelenléte segít ebben. A parasystoliát ugyanis nem kell kezelni, aminek az oka az, hogy nehezen befolyásolható jóindulatú ritmuszavar.

A másik teendő az, hogy a Lown beosztás alapján soroljuk be a látott extrasystolekat. A gyakori, többgócú, kapcsolt formákat komplex extrasystolénak hívjuk. Fontos tudni, hogy ezek is csak bizonyos körülmények között, pl. acut ischemiában veszélyesek. Kardiológiai kivizsgálás (alapbetegség, bal kamra funkció) nélkül a beteget antiarrhythmias gyógyszerrel ne kezdjük el kezelni. Legtöbbször ugyanis nincs szükség gyógyszer adására. Máskor pedig a gyógyszer proarrhythmias hatása olyan veszélyt jelent, hogy a mortalitás is megnőhet. Ezért postinfarctusos betegeknél Na-csatorna blokkolók adása nem ajánlott. Benignus extrasystolet nem kezeljük, sok panasz esetén béta-blokkolót adhatunk. Legtöbbször a beteg felvilágosítása, a ritmuszavar veszélytelenségéről való meggyőzés a legcélravezetőbb. A nagyon gyakori (az összes napi ütésszám több mint 10%-a extrasystole) esetén ablatio jön szóba.

Kamrai tachycardia. Széles QRS tachycardia észlelése – a supraventricularis tachycardia aberrans vezetéssel kivételével – minden esetben további részletes kardiológiai kivizsgálást tesz szükségessé. Sokszor nehéz a pontos diagnózis megállapítása, ezért minden széles QRS tachycardiát kamrai tachycardiának tartunk. A fiatalkori strukturális szívbetegség nélküli úgynevezett idiopathias kamrai tachycardia kivételével invazív vizsgálatokra – beleértve a coronarographiát is – szükség van. A kezelési stratégia felállítása ennek a függvénye, amit a major tünetek jelenléte vagy hiánya, az alapbetegség és a bal kamra funkció határoz meg.

A széles QRS tachycardiák szüntetésekor soha ne adjunk verapamilt és digitalist. A gyors eszméletvesztés azonnali elektromos cardioversiot, újraélesztést tesz szükségessé. A beteg mindenképpen további kórházi kezelést igényel.

A széles QRS tachycardiák legtöbbször monomorf formában jelentkeznek, acut ischemiában gyakran polymorph formával találkozunk.

Az előbbiben a procainamid az első választandó szer – kivétel a rossz bal karma funkció, mert akkor amiodaront adunk – az utóbbiban a beta-blokkoló i.v. adása választandó elsőként.

A polymorph kamrai tachycardia egy egészen speciális formája a torsades de pointes (pontfordulós) kamrai tachycardia, ami hosszú QT-hez társul. Életveszélyes ritmuszavarról lévén szó, azonnal 2 gramm magnézium szulfát adandó i.v. bolusban, majd fenntartó infúzióval a beteg kórházba küldendő. Legtöbbször bradycardia, alacsony SeK, -Mg és gyógyszer (erythromycin, terfenadin, antidepresszánsok, sotalol, kinidin stb.) van a háttérben.

A gyógyszeres kezelésben a CAST vizsgálat 1989-ben jelentős szemléleti változást eredményezett. A vizsgálat során kiderült, hogy a posztinfarctusos kamrai extrasystolék effektív szuppressziója ellenére az I/C típusú flecainid, encainid és moricizin a mortalitást közel háromszorosára növeli a placebo csoporthoz képest. A CAST fő tanulsága az volt, hogy a kamrai extrasystolék effektív szuppressziója nem csökkenti, hanem a proarrhythmias hatás révén még növelheti is a hirtelen halál előfordulását. A gyógyszerek antifibrillációs hatása került előtérbe, amit a III. csoportba tartozó kálium csatorna blokkolókkal lehet elérni. Emellett az antiadrenerg hatású béta-blokkolók őrizték meg helyüket a kezelésben. Fontos mindig arra gondolni, hogy ma már lehetőség van defibrillátor pacemaker beültetésre (ICD), főleg a gyors kamrai tachycardiák, major tünetek esetén.

A non-sustained kamrai tachycardiában csak béta-blokkoló adása javasolt.

Irodalom

1. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia European Heart Journal 2019; 00: 1– 66
2. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2016; 67:15751623

3. Wit AL, Wellens HJ, Josephson ME. Electrophysiological foundations of cardiac arrhythmias. 1st ed. Minneapolis: Cardiotext Publishing; 2017.
4. Zámolyi K. Ritmuszavarok (Tények és Adatok) Melania Kft.1998
5. Katritsis DG, Josephson ME. Differential diagnosis of regular, narrow-QRS tachycardias. Heart Rhythm 2015; 12:16671676.
6. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Focal atrial tachycardia I: clinical features, diagnosis, mechanisms, and anatomic location. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29:643652.
7. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary Eur Heart J 2006; 27:2099–2140
8. Singh BN: Acute management of ventricular arrhythmias: role of antiarrhythmic agents. Pharmacotherapy 1997; 17 (2 Pt 2):565–645
9. Pinter A, Dorian P. Intravenous antiarrhythmic agents. Current Opinion in Cardiology 2001; 16:17–22.
10. Vaughan Williams EM. Significance of classifying antiarrhythmic actions since the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. J Clin Pharmacol 1991; 31:123–135.
11. Vereckei A, Duray G, Sze ‘nasi G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. Heart Rhythm 2008; 5:8998.

Szívelégtelenség

Masszi Gabriella

Epidemiológia

A szívelégtelenség a népesség 1–3%-át érintő elváltozás, melynek gyakorisága 65 éves kor felett akár a 10%-ot is elérheti. Európában ez kb. 10 millió embert érint, Magyarországon pedig 250–300 000 ember szenved krónikus szívelégtelenségben. Az évente újjalag felfedezett esetek száma 30–35 000-re tehető. Ennek a száma a nemtől és a kortól is függ. A nők gyakrabban betegszenek meg szívelégtelenségben, de a férfiak gyakrabban halnak meg benne. A Framingham vizsgálat alapján 40 éves életkorban a valószínűség, hogy az élet folyamán szívelégtelenség lép fel, 1:9 arányú férfiakban és 1:6 a nőkben akkor, ha miokardiális infarktus nem rontja az esélyeket. A betegség mortalitása igen nagy, a diagnózis felállításának idejéhez képest a betegek 25%-a 1 éven belül meghal, 5 éven belül pedig 40%-os a halálozás. A 65 év felettiek között a szívelégtelenség jelenti a kórházi felvételek és a kórházi kezeléseknél leggyakoribb indikációját, és az is közismert, hogy a betegek közel 30%-a az első három hónapon belül ismételt felvételre, vagyis rehospitalizációra kerül. A halálozást legfőképpen a nem, a kor, a betegség előrehaladott volta és az etiológiája határozza meg. A NYHA II-ben az egyéves halálozás csak 20% körüli, de ha NYHA IV-ben diagnosztizáljuk a betegséget, akkor elérheti a 30–50%-ot is. Ugyanakkor a legkorszerűbb terápiákat alkalmazva az egyéves halálozás 10–15%-ra csökkenthető a kevésbé súlyos állapotban diagnosztizált szívelégtelen betegek esetében. Az iszkémiás eredetű szívelégtelenségben szenvedő betegek halálozási rátája nagyobb, mint az egyéb eredetű szívelégtelenségben szenvedőké a vizsgálatok és az epidemiológiai adatok tanúsága szerint.

Etiológia

A szív pumpafunkciójának károsodásához számos körülmény vezethet, melyeket a következőkben foglaltunk össze.

A leggyakoribb okok, melyek szívelégtelenség kialakulásához vezetnek:

- Koszorúér betegségek
 - ♦ Iszkémia, infarktus, balkamrai aneurizma
- Primer szívizombetegségek
 - ♦ Dilatatív, hipertrófiás, restriktív kardiomiopátia
- Szekunder szívizombetegségek
 - ♦ Hipertónia, toxikus ártalmak (alkohol), infekciók (vírus, baktérium, parazita) endokrin (hiper és hipotireózis, feokromocitóma)
- Szívbillentyű betegségek
- Perikardium betegségek
- Pulmonális hipertónia
- Magas perctérfogat szindróma
- Infiltratív szívizombetegségek
- Tartósan fennálló tahikardia által kiváltott kardiomiopátia

Jelenleg a szívelégtelenség kialakulásáért az esetek döntő többségében (kétharmadában) az iszkémiás szívbetegség tehető felelőssé, de további kóroktani tényezők is szerepelhetnek úgy, mint a nem iszkémiás eredetű kardiomiopátiák, pajzsmirigybetegség, hipertónia, vagy az alkohol, illetve gyulladás okozta szívizom károsodások talaján kialakuló szívelégtelenség, és a szívbillentyű betegségekhez társuló, avagy ismeretlen eredetű, esetleg genetikusan determinált dilatatív kardiomiopátiák. Számos vizsgálat kimutatta, hogy a szívelégtelenség kialakulását elősegítő legerősebb rizikófaktor a bal kamrai hipertrófia. Ezt legkorábban a Framingham vizsgálat igazolta ugyanis tizenötszöröseire növelte a szívelégtelenség kialakulásának esélyét, ha a bal kamra falai vastagabbak voltak. A diabetes mellitus is megsokszorozta a rizikót, tehát negatív

tényező volt a szívelégtelenség kialakulásának szempontjából és a többsúly, az obezitás is önálló rizikófaktornak bizonyult ugyanebben a felmérésben.

Diagnózis

2016-ban az amerikai kardiológiai társaság, és az európai társaság is megújította a szívelégtelenség diagnózisára és terápiájára vonatkozó szakmai ajánlását. Magyarországon az Európai Ajánlás célkitűzéseit és javaslatait alkalmazzuk így az Európai Kardiológus Társaság ajánlása szó szerinti lefordításra is került.

Ebben a legújabb ajánlásban új terminológiát alkalmaztak a szívelégtelenség diagnosztikus kritériumaiban. Így a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) (heart failure with reduced ejection fraction) és a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) (heart failure with preserved ejection fraction) mellett bevezették a közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFmrEF) (heart failure with midreduced ejection fraction) fogalmát. Az új meghatározás szerint HFrEF-ről beszélünk, ha a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) 40% alatti, HFpEF-ről, ha a LVEF 50%, vagy afeletti, s HFmrEF-ről, ha a LVEF értéke a kettő között, tehát 40% és 50% közötti értéken van. Ezzel a HFmrEF-fel nem új patofiziológiai entitást alkottak, csak az eddig „szürke zóna”-ként kezelt ejekciós frakciójú állapotot nevezték így el. A HFmrEF jelenleg egy meglehetősen heterogén betegcsoportot jelöl. Ide tartoznak azok a betegek, akik korábban a HFrEF-csoportba tartoztak, de a megfelelő gyógyszeres és szükség szerint eszközös kezelés hatására bekövetkező LVEF-javulás következtében a HFmrEF-kategóriába kerültek. Ide tartoznak azok a betegek, akik korábban a HFpEF-csoportba tartoztak, de a betegség progressziója miatt a HFpEF-betegek esetében megtartott LVEF mellett is mindig jelenlévő kontraktilitási zavar olyan mértékben progrediált, hogy a LVEF 50% alá csökkent. S ide tartozik valamennyi olyan beteg, akinek a szívelégtelenség diagnózisakor 40 és 50% közötti LVEF-je van. Egyelőre a HFpEF-csoporthoz hasonlóan a HFmrEF betegekről is meglehetősen keveset tudunk, mind az epidemiológiát, mind a kezelést illetően.

Új diagnosztikus kritériumok

A HFrEF diagnózisához csak két kritérium teljesülése szükséges

1. a szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok jelenléte
2. a szív UH vizsgálatával 40% alatti EF mérése

A HFpEF és a HFmrEF diagnózisának teljesüléséhez több kritériumnak is meg kell felelni. A szívelégtelenségre jellemző tünetek és panaszok megléte, valamint a HFpEF esetén az 50% vagy afeletti ejekciós frakció, és HFmrEF esetén a 40 és 50% közötti ejekciós frakción túl további két kritérium fennállása is szükséges;

a) a strukturális szívbetegség (balkamra-hipertrófia és/vagy bal pitvar dilatáció) vagy a diasztolés balkamra-diszfunkció valamilyen képalkotó módszerrel (az esetek többségében ultrahang) történő igazolása,

b) az emelkedett nátriuretikus peptid szint.
NTproBNP esetén 125 pg/ml, BNP esetben 35 pg/ml felett.

A szívelégtelenség típusos tünetei a következők:

légszomj, terhelésre bekövetkező, úgynevezett effort dyspnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe (éjszakai rohamokban jelentkező nehézlégzés), fáradtság, gyengeség, csökkent terhelhetőség, a terhelés után lassú regeneráció, és vizenyő, kezdetben a lábszáron bokaödéma, majd a gravitáció mentén felfelé terjedő vizek megjelenése.

Klinikai jelei:

a galoppitmus (3. hang megjelenése a szív felett hallgatózva), a vénás juguláris nyomás emelkedettsége, telt nyaki vénák, és a hepatojugularis reflex kialakulása.

Ismerünk, kevésbé gyakori és típusos jeleket is, amelyek szintén fontosak, jelzés értékűek lehetnek. Ezen tünetek közé tartoznak a fekvő állapotban megjelenő köhécseles, köhögés, idős embereknél zavartság,

depresszió tünetei, palpáció érzete és a szinkope jelensége. Klinikai jelként kell értékelni az indokolatlannak tűnő testsúlynövekedést (ezt rejtett vizek okozhatják), de a súlycsökkenés, az úgynevezett kardiális kachexia megjelenése is figyelmeztethet. A szív felett hallgatózva zörejek, a tüdő felett hallgatózva pangás, a perifériákon ödéma jelentkezése, irreguláris pulzus, szapora pulzus, szapora légzés, májmegnagyobbodás, étvágytalanság, hasüregi víz felszaporodása (ascites), hidegebb végtagok jelenléte és a vizelet mennyiségének lecsökkenése.

Ezen tünetek és jelek, azaz a diagnosztikus kritériumok összefoglalását az 1. ábrán is bemutatjuk:

1. ábra *Diagnosztikus kritériumok HFrEF-ben, HFmrEF-ben és HFpEF-ben*

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Szívelégtelenségre jellemző panaszok:tünetek	Szívelégtelenségre jellemző panaszok:tünetek	Szívelégtelenségre jellemző panaszok:tünetek
LVEF<40%	40%≤LVEF<50%	LVEF≥50%
	Emelkedett nátriuretikus peptidszint	Emelkedett nátriuretikus peptidszint
	Releváns strukturális szívbetegség és/vagy bal kamrai diasztolés diszfunkció kimutatása	Releváns strukturális szívbetegség és/vagy bal kamrai diasztolés diszfunkció kimutatása
HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség, HFmrEF: közepes ejekciós frakciójú szívelégtelenség, HFpEF: megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség, LVEF: bal kamrai ejekciós frakció		

(Az Európai Kardiológus Társaság 2016. évi ajánlásának magyar fordítása alapján)

A krónikus szívelégtelenség diagnózisának felállításához tehát gondos anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, laboratóriumi eredmények, EKG és szív ultrahang végzése áll rendelkezésünkre. A betegség kialakulásának késleltetését a rizikófaktorok gondos kezelésével tudjuk elérni. Így a hipertónia, a diszlipidémia kezelésével, a nagy rizikójú iszkémiás szívbetegeknek sztatin adagolásával, az alkohol fogyasztás mérséklésének elérésével, a dohányzás elhagyásával igen erős evidenciaszintű támogatást tudunk a betegeknek biztosítani.

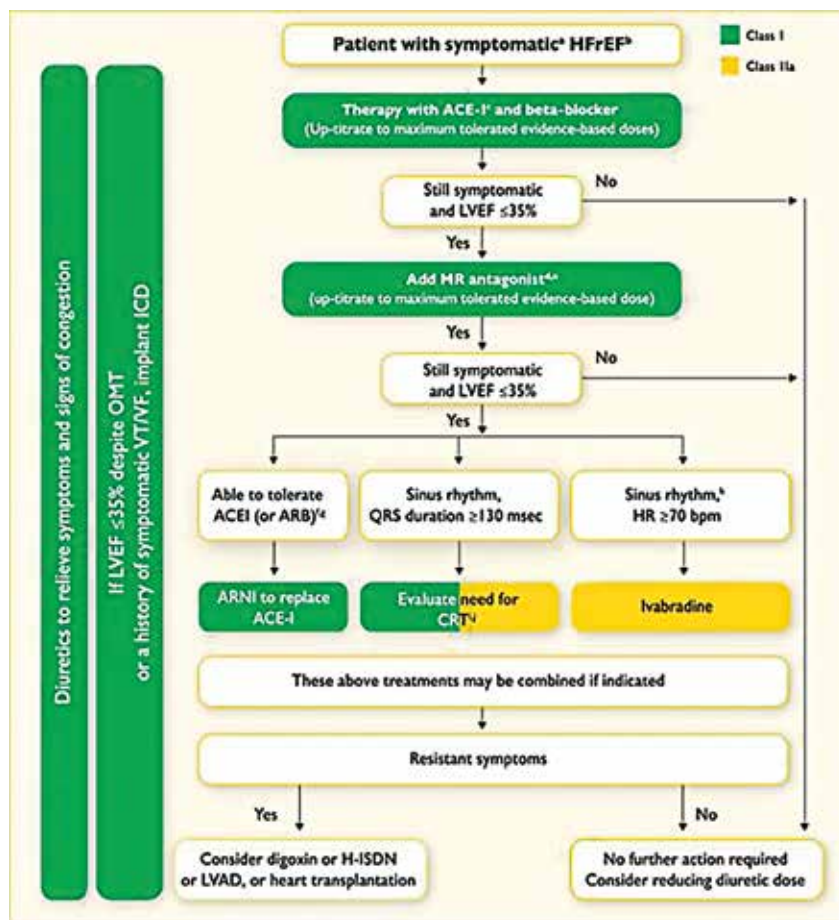
Gyógyszeres kezelés

A HFrEF típusú krónikus szívelégtelenség gyógyszerelésének bázisát az ACE- gátló terápia, a béta-blokkoló kezelés és a mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA) adagolása jelenti a diuretikumok mellett, amelyeket a folyadék retenció megszüntetése céljából adhatunk. Javasolt

a gyógyszerek adagját, legalább a háromból az egyiket, vagy akár mind a három csoport képviselőjét (ACE-gátló, Béta-blokkoló, és MRA) maximális, azaz céldózisra titrálni, kivéve, ha intolerancia, vagy ellenjavallat áll fenn. Az ACE-gátlókkal végzett vizsgálatok alapján a szívelégtelenségben gyakorolt hatást csoporthatásnak tekintik, tehát bármelyik ACE-gátlót alkalmazhatjuk.

A béta-blokkolók közül az evidenciák alapján a bisoprolol, carvedilol, metoprolol szukcinát, és a nebivolol is adható. A mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA-k) alkalmazását az ajánlás a béta-blokkoló és ACE-gátló adása ellenére panaszos betegekben javasolja, NYHA II-IV-ben, amikor az ejekciós frakció 35% alatti. Ezek a fenti javaslatok a legmagasabb evidencia szintet képviselik, I-es osztály A, azaz nagy nemzetközi randomizált prospektív vizsgálatok eredményei által szignifikáns esélyjavulást jelentettek. Abban az esetben, ha az ACE-gátló száraz köhögést okozó mellékhatása miatt nem adható ARB-t kell alkalmaznunk, azok közül a valsartan, a candesartan és a losartan mellett áll bizonyító evidencia I-es osztály B szinten. Az If csatorna gátló ivabradin kezelést sinus ritmusban alkalmazhatjuk, ha a szívelégtelen beteg a fenti terápiák ellenére panaszos és a szív frekvenciája 70 felett van a béta-blokkoló kezelés ellenére. A PARADIGM-HF vizsgálat sikerét követően a 2016-os ajánlásba már bekerült az ARNI (sacubitril/valsartan) angiotensin receptor blokkoló/ neprilysin inhibitor alkalmazása is I-es osztály A szintű evidenciával. Erre az ACE-gátló helyett abban az esetben kerülhet sor, amikor a teljes terápiás arzenál használata ellenére a beteg tünetei nem csökkennek, ezt laboratóriumi eredmény is igazolja, az NT pro BNP 600 feletti, az ejekciós frakció 35% alatti. Ilyenkor az ACE-gátló elhagyása után fokozatosan titrálhatjuk fel az ARNI vegyületet. Az elemzések arra utalnak, hogy a sacubitril/valsartan életkortól, BK EF-től függetlenül kedvező hatású, és mind a hirtelen halált, mind a szívelégtelenség rosszabbodását, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is csökkenti mindegyik alcsoportban. A sacubitril/valsartan alkalmazása biztonságos a háttérterápiától függetlenül, így MRA-kezelés alkalmazása mellett is használható. Nem változott az ajánlás a digitális és direkt vasodilátor kezelés szempontjából, a tünetek mérséklésére adhatóak. A szívelégtelenség terápiájának algoritmusát, összefoglalását az 2. ábrán áttanulmányozhatjuk.

2. ábra A csökkent ejekciós frakciójú panaszos szívelégtelen beteg kezelésének algoritmus



(Az Európai Kardiológus Társaság 2016. évi ajánlásának magyar fordítása alapján)

Eszközös terápia

Az ajánlás megkülönböztet primer és szekunder prevenciók céllal alkalmazható még nem sebészi, de eszközös kezelési lehetőséget. Szekunder prevencióban krónikus szívelégtelenség esetén az összes halálozás és hirtelen halál felléptének mérséklésére beültethető kardioverter defib-

rillátor (ICD) alkalmazása javallott hemodinamikai instabilitást okozó kamrai aritmiát követően minden olyan szívelégtelenségben szenvedő betegnek, akinél jó funkcionális állapotban több mint egy év a várható túlélési esély. Primer prevencióban a NYHA II-III funkcionális stádiumú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegekben alkalmazható ez a terápia, ha legalább három hónapos optimális gyógyszeres kezelés ellenére panaszos a beteg és a balkamra ejekciós frakciója $\geq 35\%$, a túlélési esély legalább egy év jó funkcionális állapotban.

A szív teljesítményének fokozására szolgál a kardiális reszinkronizációs terápia.

A panaszok mérséklését, az életminőség javulását lehet vele előidézni. Érdekes módon nem minden beteg reagál egyformán; a nők nagyobb valószínűséggel reagálnak kedvezően, mint a férfiak a reszinkron terápia, talán a kisebb testméretük és a kisebb szív méretük miatt. A QRS szélessége és morfológiája is előre meghatározó jel lehet a reszinkron terápia, avagy a reverz remodeláció sikerének jelzésére. Vizsgálatok tanúsága szerint a bal Tawaraszár blokk (BTSZB) morfológiájú QRS-sel rendelkező betegek kedvezőbb választ adnak, mint a nem bal Tawaraszár blokk mintázatú EKG-val rendelkező egyének. A 150 milisec-nél szélesebb QRS-ű betegek számára ez a terápia megfelelő, de alkalmazható a 130-149 milisec szélességű sinus ritmussal bíró, de optimális gyógyszeres terápia ellenére is panaszos szívelégtelen betegek életkilátásának, életminőségének javítása céljából is, I-es osztályú A illetve B evidencia szinttel. Nem kizáró ok a pitvarfibrilláció sem amennyiben a szívelégtelen beteg panaszos marad az alkalmazható gyógyszeres kezelés ellenére, a bal kamra ejekciós frakciója 35%-ot nem haladja meg és a QRS szélessége nagyobb, mint 130 milisecundum. A vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy 130 milisecundumnál keskenyebb QRS szélesség mellett ellenjavallt a reszinkronizációs terápia alkalmazása, legyen az a QRS bármilyen morfológiájú. A HFpEF és a HFmrEF, azaz a megtartott, vagy közel megtartott szisztolés szíverővel rendelkező szívelégtelen betegek gyógyszeres vagy egyéb kezelésének a módja messze nem tisztázott oly precizitással, mint a csökkent szisztolés szíverejű betegeké. Ismert, hogy sokkal gyakrabban írják le nőkben, ugyanis sokszor a túlsúlyos hipertóniás nők ok nélkülinek tűnő nehézlégzésének, fulladásának hát-

terében ez az eltérés igazolható. Az eddig befejezett vizsgálatok között kevés olyan volt, ahol a tünet mellett NTproBNP is igazolta a szívelégtelenséget, talán a TOP CAT vizsgálat neve említhető, amelyben az antialdoszteron MRA vegyület Verospiron használatával a hospitalizációk mértékét és számát vissza lehetett szorítani. Kutatják ennek az eltérésnek az ideális kezelési lehetőségét, jelenleg több vizsgálat van folyamatban.

Irodalom

1. Habon Tamás: Mi történt 2016-ban a szívelégtelenség területén? Metabolizmus (2018) 16/3 208–212. old
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure—the Framingham Heart Study. Circulation. 2002; 106:3068–3072
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129– 2200.
4. Laurenco AP, Moreira AF, Balligand JL, Bauersachs J, Dawson, Boer RA et al. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure (2018) 20, 216–227

A metabolikus háztartás zavarai – vérzsírok, obesitas, kószvény

Császár Albert

Obesitas

Napjainkban a túlsúly és a kórság pandémiájával állunk szemben. USA-beli adatok szerint a felnőtt lakosság közel 20%-a obes, ez a férfiakra és a nőkre egyenlő mértékben jellemző, míg a diabetes gyakorisága ugyanebben a populációban férfiaknál 6,5%, nőknél 8,2%.

A testsúly többlet mérőszámai között a testtömeg index (BMI) a leghasználatosabb, amelynek révén túlsúly 26–30 kg/m², míg az obesitas >30 kg/m² értékű. Ezen kívül a második vonalbeli mértékként használatos a háskőfog, amely a férfiaknál >102 cm, nőknél >88 cm esetén kóros és a hasi obesitas nagyságát tükrözi. Az obesitas számos betegség kialakulásában szerepet játszik, de kardiovaszkuláris veszélyeztetettség szempontjából mégis talán a metabolikus szindrómaként (MS) nevezett kórkép egyes tagjait érdemes tárgyalnunk, amelyek nemcsak társbetegséggént szerepelnek, hanem ezek kialakulásában is perdöntő szerepe van az obesitasnak. Az abdominális obesitas mellett hipertrigliceridémia, alacsony HDL-C szint, magasvérnyomás és emelkedett éhomi vércukor érték alkotja a MS együttesét. További rizikót jelent az obesitas okozta hiperkoagulabilis állapot (emelkedett fibrinogén és PAI-1 szintek).

A metabolikus szindróma, ahogy az obesitas is, az egyes populációkban eltérő gyakorisággal fordul elő és bizonyos nemi különbségek is felfedezhetőek. A MS egyes komponensei esetében is megfigyelhetők nemi sajátosságok. Így a hipertrigliceridémia, a hiperkoleszterinémia és az alacsony HDL-C szint nagyon szoros korrelációt mutat a BMI és a

haskőrfogat nagyságával, valamint diabetesben is hasonló lipid konstelláció figyelhető meg annyi jellegzetességgel, hogy a koleszterin szint emelkedése nem jelentős. A diabetesben lévő dyslipidaemia súlyosabb fokú a nőkben és részben ezzel magyarázható, hogy a diabetes esetén a nők kardiovaszkuláris rizikója sokkal fokozottabb a férfiakhoz viszonyítva. További specifikus vonás, hogy a nagy epidemiológiai vizsgálatok alapján a nőknél az obezitás az előbb említett vérsírok értékein túlmenően az inzulin szinttel is összefüggést mutat, másrésről a CRP szint és az obezitás közötti viszony is jóval szorosabb a női nemnél. Feltehetően az emelkedett CRP tükrözte hasi zsírszöveti gyulladás alakul ki, amely inzulin rezisztenciát eredményez következményes hiperinzulinémia fellépésével. Itt kell megemlíteni az obezitás és a policisztás ovarium szindróma (PCOS) kapcsolatát. A PCOS-ban szenvedők több mint a fele túlsúlyos, vagy obez, ugyanakkor jellemző a metabolikus szindróma és az inzulin rezisztencia fennállása. PCOS esetén elsődlegesen az abdominális obezitás jelenlétével magyarázzák a hiperinzulinémia és a hiperandrogénizmus kialakulását.

Az obezitás az eddig leírtak alapján a diabetes mellitus 2-es típusának patomechanizmusában játszik alapvető szerepet, ugyanakkor itt figyelhetők meg olyan jelentős specifikus nemi különbségek, amelyekre érdemes felhívni a figyelmet. Ezek közül a terhességi diabetes nyilvánvaló egyedi sajátossággal rendelkezik, de különbségek tapasztalhatók a diabetes kialakulásában, valamint a kardiovaszkuláris és egyéb szövődeményeket tekintve, amelyek miatt a terápia vonatkozásában is bizonyos egyedi vonásokat fedezhetünk fel.

A diabetes mellitus (DM) számos rizikófaktora jól ismert, ezek közül egyesek nem befolyásolható formák (genetikai háttér, anamnézisben gesztációs diabetes, vagy nagy súlyú újszülött). A módosítható rizikófaktorok között szerepel a túlsúly, a fizikai inaktivitás, a magas vérnyomás, a dyslipidaemia, a csökkent glükóz tolerancia és a dohányzás.

A férfiakhoz viszonyítva a nők esetében a DM rizikófaktorai között szereplő hipertrigliceridémia oki szerepe jóval meghatározóbb. A 90% kvantilist meghaladó emelkedett triglicerid szint relatív rizikó értéke a DM kialakulása szempontjából a nőknél 4,4 míg férfiaknál 2,8 volt. A híres epidemiológiai MONICA vizsgálat analízise szerint a fizikai inaktivi-

tás is erőteljesebb független rizikófaktort jelentett a nők esetében. A felmérés szerint a CRP és az interleukin-6 szint szignifikáns összefüggést mutatott a DM megnövekedett rizikójával nőkben szemben a férfiakkal. Egy finn kohorsz vizsgálat ugyanezt erősítette meg, ugyanakkor a CRP és az obezitás között is a nők esetében szorosabb összefüggést találtak. Említésre került, hogy a nőknél az adipositas okozta gyulladásnak nagyobb szerepe van az inzulin rezisztencia kialakulásában!

A DM prevenciója és rizikójának csökkentése területén természetesen a bevezetőben említett veszélyeztető tényezők eliminálása nagyon fontos, de szóba jön a gyógyszeres kezelés lehetősége is. A nemzetközi társasági ajánlások (ADA/EASD) szerint kizárólagosan a metformin ajánlható gyógyszeres intervencióként csökkent glükóz tolerancia, emelkedett éhomi glükóz, vagy kóros hemoglobin (HbA_{1c}) érték fennállásakor. Különösen indokolt ez akkor, ha az előbbieket mellett a BMI értéke >35 kg/m², <60 év életkor, vagy korábbi gesztációs diabetes esetén.

A diabetes szövődeményeit tekintve kiemelkedő jelentőségű, hogy a nők esetében a férfiakhoz képest a kardiovaszkuláris rizikó nyolcszorosan nagyobb. Fontos megfigyelés, hogy nőkben a metabolikus szindróma erőteljesebb koszorúér betegség prediktor, mint a férfiaknál. További jellegzetesség fedezhető fel a kardiovaszkuláris betegségek és történések prognózisát tekintve, amennyiben miokardiális infarktust követően ez rosszabb, az ISZB okozta halálozás területén is a nők veszélyeztetettebbek. A kedvezőtlenebb kardiovaszkuláris kimenetel szempontjából a súlyosabb dyslipidaemia, valamint az obezitás nagyobb prevalenciája szerepelhet magyarázatként.

Mind az egyes rizikófaktorok fokozottabb szerepe folytán, mind a kialakult kardiovaszkuláris betegségek rosszabb prognózisa alapján az intervenciók lehetőségei vonatkozásában az erőteljesebb odafigyelés, az agresszívebb nevelés és terápiás beavatkozás szükségessége jelenti a nőkkel kapcsolatos speciális teendőket (fizikai inaktivitás, obezitás, hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-C, hipertónia, posztprandiális hiperglikémia).

A kardiovaszkuláris történések jelentőségét kiemelve hangsúlyoznunk kell, hogy az utóbbi évek eredményei alapján bizonyos hangsúlyeltolódás történt a gyógyszeres kezelés területén is. Ennek megfelelően a GLP-1R

agonisták és az SGLT2-gátlók szerepe felértékelődött. A két gyógyszer-csoport kedvező antiglikémiás hatás mellett kiemelkedő kardiovaszkuláris előnyt mutatott, így napjainkban a terápiás sorrend második vonalbeli szereiként kerülnek már említésre. Figyelembe véve az említett fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségét, a nők esetében még nagyobb hangsúlyt kell, hogy kapjon e két gyógyszer-csoport alkalmazása!

Az obezitás az anyagcsere eltérések és a kardiovaszkuláris betegségek mellett egyéb kórképekkel is szoros oki összefüggésbe hozható. Egyértelműen hátrányos a fertilitás szempontjából (lásd PCOS). A terhességi obezitás nagyon gyakran szövődik diabetes és hipertónia kialakulásával, emellett gyakoribb a neonatális mortalitás és malformációk megjelenése, továbbá tejelválasztási zavarokat is okozhat. Kiemelendő, hogy az obezitás nőkben egyértelműen korrelál a különböző rákos megbetegedések megjelenésével, ezek között kiemelendő az endometriális rákok és a posztmenopauzáisan jelentkező mellrákok nagyobb gyakorisága.

Dyslipidaemia

A nők esetében is a kardiovaszkuláris betegségek jelentik a vezető halálokat, azaz minden második nő szív eredetű kórkép következtében hal meg és ez jelentősen meghaladja a rosszindulatú daganatok, vagy a krónikus tüdőbetegségek okozta halálozás mértékét. A férfiak és a nők halálozási aránya azonos, viszont a nők 10 évvel később halnak meg. A kockázati tényezők közül a hipertónia és a dohányzás hordereje nem tér el a nemek között, ezzel szemben a vérsír értékek jelentősége különbségeket mutat, amelyek elsődlegesen a menopauza és a hormonterápia kapcsán jelentkező változásokból adódnak.

A pubertásig lényegében azonos lipid értékek figyelhetők meg a két nem vonatkozásában. A pubertástól kezdve viszont a felnőtt korig a HDL-koleszterin (HDL-C) koncentrációja a férfiakban folyamatosan csökken, míg a nőknél nem változik. Ez a különbség 0,2-0,3 mmol/l értéket ér el. A HDL-C szint magasabb értékével magyarázható, hogy a kardiovaszkuláris események száma kevesebb a premenopauzáis nők esetében az azonos életkorú férfiakhoz viszonyítva.

A terhesség során a hormonális változások hatására a teljes koleszterin (TC), a triglicerid (TG) és az LDL-koleszterin (LDL-C) szintje emelkedik, hasonlóképpen nő a HDL-C értéke is. A posztpartum periódusban a HDL-C koncentráció csökken, amely a terhességgel kapcsolatos androgén hormon szint emelkedésével függ össze. Hasonló mechanizmussal magyarázható a policisztás ovárium szindróma esetében megfigyelhető alacsony HDL-C érték is.

Számos epidemiológiai vizsgálat kimutatta, hogy posztmenopauzáisan alapvetően megváltozik a lipid profil, nő a TC, az LDL-C és az apolipoprotein B koncentrációja, emellett szerkezeti módosulás is megfigyelhető, azaz a menopauza során a jóval aterogénebb, ún. kicsi, sűrű LDL-C partikulum dominanciája jön létre. A HDL-C koncentráció viszont csökken posztmenopauzáisan. A lipoprotein profil ismertett változásával hozzájárul összefüggésbe a menopauza kialakulását követően jelentkező fokozott kardiovaszkuláris rizikó kialakulását.

Az orális fogamzásgátlók esetében is változások lépnek fel a különböző lipid frakciók vérszintjeit tekintve. Az ösztrogén komponens növeli a HDL-C és a triglicerid koncentrációját, míg az LDL-C szintet csökkenti. A HDL-C szint emelkedésében elsősorban ennek degradációját végző lipoprotein lipáz aktivitásának ösztrogén okozta gátlása szerepel. A fogamzásgátló kezelésnek jelentős szerepe van a vénás trombózisok kialakulásában, míg a kialakult lipid konstelláció a kardiovaszkuláris események számát nem növeli. A megfigyelések szerint a fogamzásgátlót szedőknél is az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelenlétével van összefüggésben az ateroszklerózis okozta kórképek megjelenése.

A posztmenopauzáisan adott hormonterápia kombinációs formájánál, szemben az ösztrogén monoterápiával, nem figyelhető meg lényeges lipid eltérés, azaz az ösztrogén által kiváltott HDL-C-szint emelkedés minimális, vagy egyáltalán nem jelentkezik. A fentiekben említett kedvező lipid profil változás várható előnyeit elsőként obszervációs és epidemiológiai vizsgálatokban elemezték, ahol kedvező kardiovaszkuláris esemény történéseket találtak. A randomizált, kontrollált prospektív felmérésekben viszont ezzel ellentétes eredmények születtek. A HEPR vizsgálatban a kombinációs kezelés hatására – jöllehet az említett ked-

vező lipid szintváltozások megfigyelhetők voltak – nem jelentkezett a kardiovaszkuláris események előfordulásának visszaszorulása. A WHI tanulmány során az ösztrogén monoterápia hatására az interim analízis a stroke fokozott előfordulását mutatta, így a vizsgálatot idő előtt lezárták. Mindezek alapján a posztmenopauzális hormonterápia alkalmazása a háttérbe került.

A lipid frakciók egyes értékeinek rizikó összefüggéseit nagy esetszámú vizsgálatok jellemezték az USA-ban. Megállapítható volt, hogy a HDL-C és a TG érték sokkal erősebb prediktornak bizonyult nőkben a kardiovaszkuláris betegségek szempontjából, mint a TC és az LDL-C. Az 1,3 mmol/l alatti HDL-C érték 30%-kal, míg a TG 2,2–4,5 mmol/l értékének fennállása 65%-kal fokozta a kardiovaszkuláris mortalitást. Egy másik metaanalízisben 17 prospektív vizsgálat elemzése során azt találták, hogy az emelkedett TG érték a nők esetében 75%-kal, míg férfiaknál csak 30%-kal növelte meg a kardiovaszkuláris betegség rizikóját.

A diszlipidémia kezelésére vonatkozó irányelvek szerint a nők esetében is a kezelés első lépcsőfoka az életmódváltás. Ennek keretén belül a jól ismert kalória határok betartása, illetve a csökkent zsír és koleszterin tartalmú étrend preferálása javasolt. A diéta hatásosságára vonatkozó két nagyobb tanulmány meglepő eredményeket hozott, azaz a nők vonatkozásában a zsírbevitel jelentős fokú csökkentése és a gyümölcs/zöldség fogyasztás növelése nem okozott szignifikáns kardiovaszkuláris végpont előfordulás mérséklődést.

A diszlipidémia leglényegesebb aterogén frakciója, az LDL-C emelkedett szintjének redukálása céljából az első vonalbeli gyógyszeres terápia a statinok adása. A kezdeti időszakban végzett vizsgálatok során szinte alig vontak be nőket, a későbbiekben részvételük valamelyest fokozódott és az eredmények szerint kételyek merültek föl, hogy nőknél a primer prevencióban a statinok adásának van-e bármilyen előnye is. Végül a kérdést megnyugtató módon a 2015-ben publikált CTT kollaborációs analízis tette egyértelművé. A metaanalízis 22 statin terápiát foglalt össze több mint 170 000 résztvevőre vonatkoztatva (27% nő) és világossá tette, hogy a statin terápia a férfiakhoz hasonló módon mind a primer, mind a szekunder prevenció során a nagy kardiovaszkuláris események számát és a kardiovaszkuláris mortalitást nőkben is szignifikánsan csök-

kenti. Ennek az analízisnek volt egy későbbi kiterjesztett változata is, amely még nagyobb esetszámot elemezve megerősítette az előbbieket.

A statin terápiával kapcsolatban a kezelésre szorulóknak között a terápiában részesülők aránya a nők esetében kisebb a férfiakhoz viszonyítva. Nem régen publikált adatok szerint a kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek elbocsátásakor a nők 81,9%-a, míg a férfiak 87,7%-a kapott statin terápiát és a később történő felméréskor a nők 67,4%-a, míg a férfiak 71,4%-a folytatta csak a statin szedést. Az okokat keresve 4 tényező szerepét találták meghatározónak: 1) A nők esetében kevesebb volt a terápiát meghatározó orvosok között a kardiológusok aránya. 2) A nőknél sokkal több mellékhatás volt megfigyelhető (egy másik vizsgálat is jelezte, hogy a nők 50%-a, míg a férfiak 43%-a számolt be mellékhatásról és a nőknél 7,8%, a férfiaknál 3,6% hagyta abba a mellékhatások miatt a statin kezelést). 3) A fiatalabb és dohányzó betegek körében sokkal kevesebb volt a statin terápiát abbahagyók aránya, amely talán az erőteljesebb félelemmel magyarázható. A nők esetében tudjuk, hogy a férfiakhoz képest mintegy 10 évvel később jelentkeznek a súlyosabb kardiovaszkuláris tünetek és betegségek, illetve a nőknél a dohányzók aránya jóval kisebb. A vizsgálatot végzők szerint a férfi-nő különbség mintegy 90%-áért ez a négy ok lenne a felelős.

Összefoglalva mindenféleképpen fel kell hívnunk a figyelmet arra a tényre, hogy statin terápia hatékonysága teljesen azonos mindkét nemben és a nők esetében talált alacsonyabb szedési ráta mielőbbi felszámolására kell törekednünk. Azt is felvetették egyes vizsgálatok, hogy a szükséges maximálisan tolerált statin dózisra történő feltitrlás is hiányosabb a nők vonatkozásában, azaz a nagyobb dózisok alkalmazása sem azonos mértékű. Ezt a hibás gyakorlatot is meg kell változtatnunk, hogy a nőknél a kardiovaszkuláris mortalitást még inkább visszaszorítsuk.

Köszvény

A köszvény betegség háttérben álló emelkedett húgysav szint esetében is megfigyelhetünk nemi különbséget, azaz az élettani érték felső határa a férfiak esetében 420 $\mu\text{mol/l}$, míg nők esetében 340 $\mu\text{mol/l}$. Az elté-

rés oka, hogy a nőknél fokozottabb a renális elimináció, pontosabban az urát frakcionálás exkréciója nagyobb, ugyanakkor a tubuláris urát reabszorpció mértéke kisebb.

A nők és a férfiak köszvényt kapcsolatos jellegzetessége vonatkozásában kevés nagy esetszámú vizsgálat áll rendelkezésre, elsősorban a CORONA vizsgálat esetében sikerült több száz betegre vonatkoztatva adatokat nyerni. A nők esetében a köszvény átlagosan mintegy 10 évvel később jelentkezik, így az összehasonlítás során szükséges az életkorra történő standardizálás. A prevalenciát tekintve nincs jelentős különbség a két nem között. Az eltérések részben a kiváltó okok között figyelhetők meg, így a nők esetében az obezitás és a diuretikumok használata, mint rizikófaktorok domináltak, míg a férfiaknál elsődlegesen a purin gazdag diéta alkalmazása és az alkohol abúzus szerepelt fő okként (marhahús, sertéshús, tengeri ételek, sör, bor és tömény szesz). A köszvény kezelése során a nem-szteroid gyulladás gátlók, a colchicin és a szteroidok szedését tekintve nem volt eltérés. A nők esetében viszont gyakrabban fordult elő az acetaminofen és az opioid fájdalomcsillapítók használata, melynek oka elsődlegesen a komorbid mozgásszervi betegségek gyakoribb előfordulásával magyarázható.

A leírtak alapján a megelőzést tekintve egyértelműen a nők esetében a testsúly csökkentése és tiazid diuretikumok – egyébként sem ajánlott – szedésének visszaszorítása, míg a férfiaknál elsősorban diétás megkorrekciók bevezetése lenne a teendő.

Irodalom

1. Frank B. Overweight and Obesity in women: health risks and consequences. www.medscape.com/viewarticle/452831_7
2. Harrold LR, Etzel CJ, Gibofsky A, et.al. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18:108–113.
3. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. Int J Women's Health. 2014;6:185–94.
4. Tenzer-Iglesias P. Type 2 diabetes mellitus in women. J Fam Pract. 2014;63:S21-S26

Diabétesz

Kovács István

Mottó: Nincs az a gyógyszer, amely pótolni tudná az egészséges táplálkozást.

Az endokrin háztartás megbetegedései – 2-es típusú diabetes mellitus

Definíció

A 2-es típusú diabetes mellitus heterogén kórformák összefoglaló neve, amelyek közös vonása az inzulinhatás és/vagy elválasztás károsodása, ami kezeletlen állapotban emelkedett vércukorszintet eredményez. A társuló abdominális elhízás, magas vérnyomás, zsírsanyagcsere-zavar, valamint a fokozott mértékben termelődő gyulladásos és procoaguláns tényezők bizonyos érszövődmények kialakulását eredményezik.

A három fő patogenetikai tényező az inzulinérzékenység csökkenése – inzulinrezisztencia, a béta-sejt működési zavara valamint az alfa-sejt diszfunkció. Az első két tényező szorosan összefügg egymással. Az inzulinérzékenység már kismértékű csökkenése a prandialis inzulinszekréció korai fázisának károsodását vonja maga után. Ez a fázis igen fontos élettani szerepet tölt be: gátolja a máj glukóz kibocsátását, gátolja a lipolysist és a glukagon elválasztást, ill. elősegíti a célszervek glukózzal való feltöltését.

Epidemiológia

A diabetes mellitus világszerte növekvő gyakoriságú megbetegedés. Mértékadó becslések szerint napjainkban 230 millióra tehető a felismert

cukorbetegség száma. Ez a szám 2025-ig 300 millióra, 2030-ra 550 millióra fog emelkedni. A veszélyeztetettek száma ennél is nagyobb. A tünetszegény megjelenésből adódóan minden felismert cukorbetegre legalább még egy számolható, a prediabetes állapotaiban (IFG, IGT) levők száma, pedig még mintegy 1,5-szer annyi, mint a felismert és még ismeretlen esetek együttesen.

A felnőttkori diabetes hazai gyakoriságát egy 2006-ban éhomi vércukorméréssel végzett kis esetszámú, de merítését tekintve reprezentatívnek tekinthető vizsgálat 7,6%-nak találta. Egy 2013-ban, más metodikával végzett felmérés már 10%-ot meghaladó gyakoriságot rögzített.

A Magyar Diabetes Társaság 2010–2011-ben, háziorvosi praxisok bevonásával, szénhidrát-anyagcsere zavarról korábban nem tudó 70 432 személy részvételével folytatott, kockázatalapú diabetes szűrés során több mint 40%-ban talált valamilyen mértékű anyagcserezavart, 7%-ban addig föl nem ismert manifest cukorbetegséget.

Gyakorisága mellett igen nagy a betegségszociális népegészségügyi jelentősége. Az Egyesült Államokban 2000-ben született férfiak esetében 32,8, nők esetén 38,5%-ra tehető annak valószínűsége, hogy életük folyamán cukorbetegség alakul ki. Ugyanezen felmérés szerint 40 éves korban felismert diabetes esetén a cukorbetegséggel összefüggő becsült élettartam-csökkenés férfiakban 11,6, nőkben 14,3 év. A csökkent életminőségű évek száma átlagosan még tízzel több. A betegséggel kapcsolatos közvetett és közvetlen költségek nagysága 30 milliárd dollár körüli összeg.

Tünettan

Gyakran tünetszegény, mely az időben történő felismerést nehezíti.

Az anyagcserezavar fokozatos kialakulása miatt az érintett személy hozzászokik a gyakoribb, ill. nagyobb mennyiségű vizeletürítéshez, szájszárazsághoz, több folyadék fogyasztásához. Visszatérő bakteriális infekciók, elhúzódó sebgyógyulás, altesti viszketés, genitáliák gyulladása, az összefekvő területek gombás fertőzései kelthetnek gyanút. Előfordul, hogy más okból végzett vizsgálat (szemészeti, urológiai) vagy nagyér-katasztrófa (myocardialis infarctus, stroke) során derül fény a cukorbetegségre.

A jelentős vércukor-emelkedést vagy az anyagcserezavar hirtelen súlyosbodását már típusos tünetek (polyuria, polydipsia, szájszárazság) kísérik. Ketosis ritkán ugyan, de előfordulhat (pl. súlyos intercurrentis infectio, ilyenkor az inzulin szükséglet hirtelen és jelentős mértékben fokozódik). A leggyakoribb a hyperglycaemiás hyperosmolaris állapot, melyet nagyfokú exsiccosis, meleg és száraz bőr, tachycardia, vérnyomás csökkenés jellemez. A vércukorszint meghaladhatja a 40 mmol/l értéket.

Diagnózis

Diabetes mellitus állapítható meg, ha:

1. jellemző klinikai tünetek mellett az éhomi vércukorszint ≥ 7 mmol/l, vagy bármilyen napszakban mért vércukor ≥ 11.1 mmol/l
2. jellemző klinikai tünetek hiányában két, különböző időpontban történő vércukormérés egyaránt cukorbetegségre jellemző értékeket ad
3. standard feltételek mellett végzett OGTT 2 órás vércukor értéke ≥ 11.1 mmol/l (a vizsgálat 75 gramm teszt dózissal történik, 2–3 dl vízben feloldva, 3–5 perc alatt elfogyasztva). Két érték, a 0 és a 120 perces minta vércukortartalma kerül meghatározásra, 12 órás éhezést követően, reggel 7–8 óra közötti kezdéssel. A kétórás időtartam alatt étkezni tilos, ua. víz fogyasztása megengedett. Láz-intercurrentis betegség ill. rekonvaleszcens időszak a vizsgálat elvégzését ellenjavallja. A terhelés előtti 72 órában a szokásos étrend, ill. fizikai aktivitás javasolt. Az OGTT elvégzésének egyetlen ellenjavallata van: a manifest diabetes mellitus fennállása. Bizonytalan esetben a terhelés előtt közvetlenül kapilláris vérből való vércukor meghatározás javasolt. Jelenleg a 30–90 perces értékek nem vehetők figyelembe, az eredmény azonban – ha egyéb endokrin betegség kizárható – felveti későbbi szénhidrát-anyagcserezavar lehetőségét, ezért az OGTT-t célszerű egy későbbi időpontban megismételni.

A WHO ajánlása alapján diabetes vélemezhető, amennyiben a HbA1C 6,5% vagy annál magasabb. Az ADA már 2010 óta megenged-

hetőnek tartja a diabetes kórismézését a HbA1 érték alapján, amennyiben vénás vérből, standard eljárással meghatározott értéke 6,5% (48 mmol/mol) fölött van. Megjegyezzük, hogy ujjbegyből, gyorseszttel történő mérés erre a célra nem alkalmas. Az ADA az 5,7–6,4% közötti HbA1 tartományt prediabetest jelző értéként tartja számon. A hazai gyakorlatban e kórismézés egyelőre nem terjedt el, ua. figyelemfelkeltő lehet.

Az IFG (emelkedett éhomi vércukor – 6,1–6,9 mmol/l közötti, a 2 órás érték 7,8 mmol/l-nél alacsonyabb), ill. az IGT (csökkent glukóztolerancia – az éhomi vércukor 7 mmol/l alatti, a 2 órás érték 7,8–11 mmol/l közötti) a 2-es típusú diabetes mellitus előállapotának tekinthető. Másrészt, különböző mértékben bár, de az anyagcserezavarban nem szenvedőkhöz képest fokozza a keringési kockázatot. E tekintetben az IGT és IFG együttes fennállása a legkockázatosabb, de ez is elmarad a 2-es típusú diabetestől. Mind az IFG, mind az IGT lehet reverzibilis, de hosszabb-rövidebb fennállás után átmehet 2-es típusú diabetesbe.

Terápia

A betegség prognózisát az ér, azon belül is a nagyér szövődmények határozzák meg. A mortalitás több mint 60%-a cardiovascularis eredetű. Ezért a kezelés komplex feladat. Nem elég csak a glikémiás kontrollra fókuszálni, a vascularis kockázat csökkentését is szem előtt kell tartani. A STENO-2 vizsgálat tanúsága szerint (számos kardiovaszkuláris kockázati tényező intenzív, célérték-orientált, nem-farmakológiai és farmakológiai kezelés eredményességének vizsgálata 2-es típusú cukorbetegség prospektív megfigyelése alapján, 21 éves követés!) a nagyér-szövődmények létrejöttében a dyslipidaemia és az emelkedett vérnyomás legalább olyan jelentőségű, mint a kívánttól elmaradó szénhidrát anyagcsere, de primer és secunder prevencióként gondoskodni kellett a thrombocytá aggregáció-gátlásról is. Igazolható volt, hogy intenzív (versus konvencionális) terápiával a kezdetben microalbuminuriás 2-es típusú cukorbetegség élete 7,8 évvel meghosszabbítható volt, az eredmény döntően a kardiovaszkuláris szövődmények visszaszorításával volt elérhető.

Életmódkezelés

Orvosi táplálkozásterápia – A napi szénhidrátbevitel tápláltsági állapottól, életkortól, munkavégzéstől és kezelési formától függően 130–170 gramm, az energiatartalom 1200–1700 kcal között változhat. Szénhidrátokban gazdag, zsírban és fehérjében szegény diéta javasolt. Ennek megfelelően 50–55% komplex, magas rost tartalmú (> 30 g élelmi rost/nap) szénhidrát, 15–20% fehérje (0,8–0,9 gramm/ttskg), a fennmaradó hányadban zsír bevitelére javasolt. Utóbbinál 10%-nál kevesebb telített, 10% többszörösen, 10–12% egyszeresen telítetlen zsírsav arány javasolt. Az étrend legalább öt (inzulin kezelés esetén legalább hat) részre történő elosztása ajánlott. A túlsúly/elhízás csökkentése kiemelt jelentőségű, ez egyben a szénhidrát és zsíryanagycserét valamint a vérnyomásértékek alakulását is előnyösen befolyásolja.

Fizikai tevékenységként – Az edzettségi állapothoz és a terhelhetőséghez igazodó, rendszeres, döntően aerob munkavégzéssel járó, dinamikus mozgásformák ajánlatosak (szobakerékpár, könnyű futás, séta, úszás).

Kiegészítő gyógyszeres vércukorcsökkentő kezelés

Ha az életmódkezelés önmagában elégtelen, metformin (intolerancia, ill. ellenjavallat esetén sulfanylurea csoportú szer) kiegészítő adására kerülhet sor. Számos további vércukorcsökkentő terápiával rendelkezünk (DPP-4 gátló, GLP-1 analóg, SGLT-2 gátló, acarbose, pioglitazon – utóbbi 2019-től hazánkban már nem lesz elérhető), melyek törzskönyvi előirat szerint monoterápiában is adhatóak, de ilyen formában egységbiztosítói támogatással jelenleg nem rendelkeznek.

Az antidiabeticum választásának főbb mérlegelési szempontjai: átlagos HbA1C csökkentő hatás, béta-sejt védelem, cardiovascularis hatások, testsúly befolyásolása, társbetegségek (máj és veseműködés) befolyásoló hatása, mellékhatás spektrum (hypoglicaemia kerülése is), ár.

- metformin – elsődlegesen a máj glukóz kibocsátását csökkenti, fokozza az izomszövet glukóz felvételét. Csökkenti a szénhidrátok bélből való felszívódását és az étvágyat is.

1. Metformin kezelés előtt, valamint alatta a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges a számított GFR (eGFR) vizsgálatával. (A szintű evidencia)

2. Metformin javasolható 2-es típusú cukorbetegségben egyidejű idült vesebetegség esetén is, amennyiben a vesefunkció nem súlyosan beszűkült ($\text{eGFR} > 30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$) és stabil (az elmúlt 3 hónapban nem romlott). (B)

3. Beszűkült vesefunkció ($\text{eGFR} < 90 \text{ ml/perc/1,73m}^2$) esetén a metformin adagját az eGFR-nek megfelelően csökkenteni kell. Amennyiben a GFR $30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ alá csökken, a kezelés abbahagyása javasolt. (B).

4. Metformin kihagyása szükséges a vesefunkció gyors romlásakor, ill. arra hajlamosító állapotokban (pl. láz, hányás, hasmenés) és az akut veseelégtelenség veszélyével járó beavatkozások előtt (kontrasztanyag adása, műtétek). Fokozott figyelem szükséges erőteljes diuretikus kezelés, ACEI/ARB, ill. NSAID alkalmazásakor. (C)

5. A csökkent vesefunkció mellett történő metformin alkalmazásakor a beteg figyelmét nyomatékosan fel kell hívni, hogy a fenti körülmények között a kezelés szüneteltetése szükséges. (C)

6. Súlyos hypoxiás állapotokban (szív- vagy légzési elégtelenség, septicus/vérzéses shock, májelégtelenség) a laktát-acidosis kialakulásának veszélye önmagában is nagy, ilyenkor a metformin azonnali kihagyása vesefunkciótól függetlenül indokolt. (C)

- sulfonylurea – a legrégebben alkalmazott OAD csoport. A pancreas szelektív gliclazid és a funkcionálisan pancreas szelektív természetű glimepirid tulajdonságai a legkedvezőbbek. Mindkettő mentes az ischaemiás prekondicionálástól. A gliclazid kapcsán vizsgálatok alacsonynak találták a secunder sulfanylurea rezisztenciát. A gliquidon egyedi előnyét a hepaticus eliminálódása adja, emiatt beszűkült veseműködés mellett, végstádiumú veseelégtelenségben is megengedett az alkalmazhatósága (amennyiben inzulin valamilyen okból nem jön szóba)
- incretin hatásmechanizmusú antidiabeticumok – GLP-1 mimetikumok (exenatid, lixisenatid, liraglutid, dulaglutid ill. a közeljövő-

ben várható albiglutid) valamint a DPP-4 gátlók (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin).

1. A GLP-1 mimetikumok parenteralisan adagolandóak. A prandialis GLP-1 mimetikumok (rövid hatású exenatid, lixisenatid) a gyomorürülést erőteljesen lassítják, döntően ebből eredően a postprandialis vércukorszintet erőteljesebben, az éhomi vércukorszintet csak kisebb mértékben csökkentik. A nem prandialis GLP-1 mimetikumok (hosszú hatású exenatid, liraglutid, dulaglutid) receptor deszenzibilizáció miatt az ismételt adagolással a gyomorürülést nem befolyásolják, az éhomi vércukrot erőteljesebben csökkentik.

2. A DPP-4 gátlók az inzulin elválasztást vércukorfüggő módon serkentik, a glukagon kibocsátást mérséklik. A glukózdependens hatásmechanizmus azt jelenti, hogy az inzulintermelést és glukagon kibocsátást csak az élettaninál magasabb vércukorszint esetén befolyásolják.

- SGLT-2gátlók (empagliflozin, dapagliflozin) – a nem inzulin természetű antidiabeticumok új orális csoportját képezik. Hatásuk alapja a proximális vesetubulusokban található, a renális glukóz visszaszívás 90%-át végző SGLT-2 receptorok reverzibilis gátlása, ami diabeteses betegekben napi 70 gramm glukóz ürítését, a vércukorszint következményes csökkenését, a béta sejtek glukó és lipotoxicitásának mérséklését eredményezi. Az *empagliflozin* 45 ml/min/m^2 GFR értékig alkalmazható. Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a standard kezelés kiegészítéseként alkalmazott empagliflozin a placebo ághoz képest jelentősen csökkentette a keringési eredetű halálozást, nem fatális infarktust, nem fatális stroke előfordulását, egy másik vizsgálatban lassította a vesebetegség progresszióját. A *dapagliflozin* 60 ml/min/m^2 GFR fölött alkalmazható, a vele kapcsolatos vizsgálatok a közeljövőben várhatóak.

Az Amerikai Diabetes Társaság 1989 óta évente újítja meg a diabetes mellitus kezelésének irányelveit, ezt a közeljövőben – a változások gyorsasága miatt – gyakrabban kívánja megtenni. Külön hangsúlyozandó az atheroscleroticus cardiovascularis betegséggel (ASCVD) rendelkező

diabeteses betegek antihyperglycaemiás kezelési ajánlása: életmódváltás és metformin terápia után olyan szert kell alkalmazni, mely igazoltan csökkenti a major cardiovascularis események kockázatát és a cardiovascularis halálozást (jelenleg az empagliflozin és a liraglutid rendelkezik ilyen eredményekkel).

- Inzulin adása 2-es típusú diabetes mellitusban történhet OAD kezelés kiegészítéseként, annak felváltásaként, ill. sürgősségi állapotok, interkurrens betegség, perioperatív teendők kapcsán.
 - ♦ tekintettel arra, hogy a cukorbetegség egy progresszív állapot, individuálisan változó tartam és fennállás esetén inzulin kiegészítő vagy önmagában történő adása az esetek jelentős részében szükségessé válik
 - ♦ ma az inzulin korai bevezetését szorgalmazzuk, akár a betegség legkorábbi szakaszában is
 - ♦ a jelenleg rendelkezésre álló vércukorcsökkentő készítmények közül az inzulin átlagos anyagcsere-javító hatása a legkifejezettebb, a várható HbA1C szint csökkenés 1,5–3,5% közötti.
 - ♦ az inzulin allergiától eltekintve ellenjavallata nincs
 - ♦ nincs felső dózishatára, ua. érdemi mellékhatásként a hypoglycaemia megjelenésével számolni kell
 - ♦ alkalmazása során mérséklődik a triglicerid érték, emelkedik a HDL koleszterin.
 - ♦ különböző kezelési rendszerekben történő alkalmazhatósága lehetővé teszi az individuális igényeknek leginkább megfelelő kezelést

OAD-vel kombinált inzulin terápia alapfeltétele reziduális inzulintermelés megléte. Ha az éhomi vércukorszint $>13,9$ mmol/l, random vércukor $>16,9$ mmol/l és/vagy a HbA1C $>10\%$, a gluko- és lipotoxicitás béta-sejt gátló hatása folytán OAD eredményessége nem várható. Ilyenkor inzulin adása a célszerű, az anyagcsere rendezése, ill. felmérése után mérlegelni lehet más kezelési formákat.

A glikémiás kontroll értékei 2-es típusú diabetesben a keringési kockázat tükrében:

1. alacsony a kockázat, amennyiben az éhomi és preprandialis vércukor 6 mmol/l alatti, ill. a postprandialis és önkontrollós mérés 7,5 mmol/l alatt van, a HbA1C 7% alatti.

2. macroangiopathia kockázata: 6 mmol/l fölötti éhomi és preprandialis, 7,5 mmol/l fölötti postprandialis vércukor, 7,5. mmol/l fölötti önkontrollós mérések

3. macro, és microangiopathiás kockázat: 7 mmol/l fölötti éhomi és preprandialis, 9 mmol/l fölötti postprandialis ill. 9 mmol/l fölötti önkontrollós mérések

A terápia mindig egyéni kell, hogy legyen, az anyagcsere-állapot, az érintett személy életkora, szövődményei és társbetegségei alapvetően befolyásolják az elérendő célértékeket.

- **Vércsökkentő kezelés** – a 2-es típusú diabetes mellitus obligát kísérőjelensége az atherogén dyslipidaemia (magas triglicerid, alacsony HDL, a kisméretű, nagysűrűségű LDL arányának a növekedése).

A kezelés prioritását az LDL-szint alakulása határozza meg, a második mérlegelési szempont a HDL tartalom, a harmadik a triglicerid koncentráció.

A követendő célértékeket a keringési kockázat határozza meg. A 2-es típusú diabetes a *nagykockázatú* kategóriába tartozik, ezért 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin, 2,5 mmol/l alatti LDL, 1.0 mmol/l (férfiak) ill. 1,3 mmol/l (nők) fölötti HDL, 1,7 mmol/l alatti triglicerid elérésére kell törekedni. *Igen nagy kockázat* esetén 3,5 mmol/l alatti összkoleszterin ill. 1.8 mmol/l alatti LDL elérése ajánlott. A kiinduló LDL 50%-os csökkenése az atherogén dyslipidaemiára ill. a plakk regresszióra pozitívan hat. Bármely statin származékkal elkezdhető a kezelés, zsírszegény étrend egyidejű bevezetése mellett. Időszakos kontroll birtokában a terápia módosítható. Szükséges lehet fibrát bevezetése (4 mmol/l alatti triglicerid szint esetén statin alkalmazandó, ennél magasabb értékek esetén fibrát) ill. ezetimibe-vel történő kombináció is.

- **Vérnyomáscsökkentő kezelés** – a hypertonia kezelésének általános érvényű sajátosságai:

- ♦ felismeréstől kezdve célértékre való törekvés szükséges
- ♦ 140/85 Hgmm alatti célvérnyomás javasolt, nephropathia esetén 130/80 Hgmm alatti érték elérése szükséges
- ♦ az esetek túlnyomó részében kombinált, több támadáspontú terápiára van szükség
- ♦ előnyben részesítendőek a nefroprotektív készítmények (ACE-gátlók, ARB-k, kalcium-antagonisták)

- **Thrombocytá aggregáció-gátlás**

- ♦ primer prevencióként azon felnőtt korú cukorbeteg számára ajánlott szalicilát, akik kórelőzményében nem szerepel keringési elégtelenség, de a kardiovaszkuláris betegség kialakulásának kockázata nagy (10 éven belül több mint 10%). Ide sorolhatók az 50 év fölötti férfiak, ill. 60 fölötti nők, akik egy vagy több keringési kockázati tényezővel rendelkeznek (túlsúly, dohányzás, hypertonia, dyslipidaemia, elsőfokú hozzátartozók között korai keringési eredetű halálozás, albuminuria).
- ♦ szekunder prevenció: myocardialis infarctus, ACBG utáni állapot, TIA, PAD, angina pectoris.

A napi gyakorlatban acetyl-salicilát adandó (hazánkban a napi 100 mg dózis terjedt el), intolerancia esetén más készítmény javasolt.

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése holisztikus szemléletű, komplex terápiát igényel. Csak a keringési kockázati tényezők mindenikére kiterjedő, célérték-orientált terápia nyújthat esélyt az állapotot kísérő macro és microvasculáris szövődmények megelőzésére, a még reverzibilis stádium visszafordítására, a már irreverzibilis károsodások további progressziójának lassítására.

Gondozás

A 2-es típusú diabetes mellitus „életmód-kezeléssel” egyensúlyban tartott, szövődménymentes esetei az alapellátásban gondozandók. Itt ellenőrizhetőek – időszakos szakorvosi konzultáció mellett – az oralis anti-diabeticus terápiával (mono-, kombináció) valamint a konvencionális inzulinkezeléssel anyagcsere egyensúlyban tartható esetek is. Minden egyéb esetben (ICT, napi többszöri inzulinadással kezelt, ismételt kivánttól elmaradó anyagcsere állapot, többszörös vagy előrehaladott szövődmények) az ellenőrzést diabetológiai szakellátó helyen célszerű végezni. A gondozásban és eredményes kezelésben az alap és szakellátás mellett több szakterületnek is fontos szerep jut (kardiológia, angiológia, neurológia, nephrológiai, szemészet, bőrgyógyászat, ortopédia, nem utolsósorban szülészeti-nőgyógyászat).

A cukorbetegség és a szívbetegség: a női nem kettős problémája

Mind férfiak, mind nők esetében a cukorbetegség az egyik legnagyobb cardiovascularis kockázati tényező. Epidemiológiai vizsgálatok az mutatják, hogy egy cukorbeteg kétszer akkora eséllyel szenved cardiovascularis történetet, mint egy nem diabeteses. Ez magába foglalja a premenopausában levő nőket, akik egyébként az oestrogen szint miatt alacsonyabb CV kockázatnak lennének kitéve. A férfiaknál általában 40–50 éves koruk környékén jelentkezhet szívbetegség, kb. 10 évvel hamarabb, mint a nőknél. Ez azonban nem igaz a cukorbeteg nőkre, akiknél szintén korábban jelentkezik szívbetegség. Néhány kifejezetten nőkre jellemző diabetes kockázati tényező: terhességi diabetes (reklasszifikáció fontossága, gondozás!), jelentős súlynövekedés a terhesség alatt/nagy születési súlyú újszülött, túlsúly/elhízás, mozgáshiány, PCO, 45 évnél idősebb kor, bizonyos etnikai csoportok.

Egy 2008-ban végzett vizsgálat, mely 45 000 2-es típusú cukorbeteg foglalt magába azt találta, hogy a nők a férfi nemhez képest magasabb lipidszintekkel, nem megfelelően kontrollált magas vérnyomással és gyakoribb szénhidrát anyagcsere-zavarral rendelkeznek. Ami a vizsgá-

lat kapcsán további aggodalomra adott okot az volt, hogy a nőket nem annyira és úgy kezelték a fenti zavarok miatt, mint a férfiakat. Emiatt magasabb cardiovascularis kockázatnak voltak kitéve. Egyszerűbben fogalmazva, a nők nem minden esetben kapták meg azokat a hagyományos lipid és vérnyomáscsökkentő szereket, mind a férfiak.

Egy 2009-es study-ban a pitvarfibrilláció és diabetes kapcsolatát vizsgálták a különböző nemekben. Míg a cukorbeteg férfiak átlagos kockázattal rendelkeztek egy későbbi pitvarfibrilláció kialakulása tekintetében, a nők jelentősen magasabb kockázatnak voltak kitéve, ill. a nem cukorbeteg női társaikhoz képest további 26% kockázat növekedést észleltek.

A veseelégtelenség szintén súlyosabb nőknél, mint férfiaknál. A férfiak nagyobb kockázatnak vannak ugyan kitéve, de ez a különbség a cukorbetegség megjelenésével eltűnik. Itt is az oestrogen védő hatásának megszűnéséről lehet szó.

A hangulatzavar/depresszió kétszer gyakoribb nőkben, mint férfiakban. Ezen arány cukorbeteg nőknél még nagyobb. Egy 2010-ben készült vizsgálat megállapította, hogy a depresszió hajlamosít cukorbetegsége, ill. fordítva, a diabetes hangulatzavart okozhat. Egy másik kutatás eredménye szerint a diabeteses, depresszióban szenvedő nők kétszer nagyobb eséllyel halnak meg korán, mint azok a nők, akik egyik „betegségben” sem szenvednek.

A szívbetegség és a cukorbetegség váratlan kettős „ütésként” érheti a nőket. Mivel mindkét betegségnek gyakorlatilag azonos elemei vannak (lipid rendellenesség, magas vérnyomás, túlsúly, nem megfelelő táplálkozás) indulhat szívbetegséggé és diabétesszel kapcsolódik, vagy cukorbetegséggé kezdődik és szívbetegséggel társulhat.

A megoldás mindenképpen az időben történő felismerés, a cukorbetegséggel társuló helyzetek és állapotok kezelése. A túlsúly, ill. elhízás fokozatos csökkentése, személyre szabott fizikai aktivitás bevezetése, orvos és beteg közötti, kölcsönös bizalom alapuló kapcsolat a hosszú távú és sikeres terápia elengedhetetlen elemei. Az egyénre szabott kezelés nem nélkülözheti a lelki vezetés mellett a megfelelő antihyperglycaemiás terápiát, a holisztikus szemléletet, ill. kezelési módot sem.

Irodalom

1. Dr. Winkler Gábor: A diabetes definíciója, felosztása és epidemiológiája – Az Endokrin és Anyagcsere Betegségek kézikönyve, 2017 (527–533)
2. Dr. Mátyus János: Összefoglaló a metformin vesebetegségben történő alkalmazásáról – MANET állásfoglalás – 2012.09.07
3. Dr. Jermendy György – Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdonságok – Cardiológia Hungarica 2018; 48:151–161
4. Dr. Oláh Ilona – A 2-es típusú cukorbeteg háziorvosi gondozása – www.csot.semmelweis.hu, 2016.01
5. Silvio E. Inzucchi, MD, Richard M. Bergenstal, MD, John B. Buse, MD, PHD, Michaela Diaman, MD, PHD, Ele Ferrannini, MD, Michael Nauck, MD, Anne L. Peters, MD, Apostolos Tsapas, MD, PHD, Richard Wender, MD and David R. Matthews, MD, DPHIL: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) – Diabetes Care, 2012; 35: 1364–1379
6. Jens Oellgaard, MD – Intensive Diabetes Care Extends Life in Steno-2 Diabetes Trial – www.medscape.com/viewarticle/868340
7. B Zinman – Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes – www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720
8. Dr. Annabelle Rodriguez-Oquendo: Diabetes and Heart Disease in Women, John Hopkins Women's Cardiovascular Health Center https://www.hopkins-medicine.org/heart_vascular_institute/clinical_services/centers_excellence/womens_cardiovascular_health_center/patient_information/health_topics/diabetes_heart_disease.html
9. Diabetes and Heart Disease: Double Trouble for Women – Womenheart-The National Coalition for Women with Heart Disease. www.womenheart.org/page/Support_DiabetesHD
10. Erika Gebel PhD – How diabetes Differs for Men and Women: Diabetes Forecast – october,2011 www.diabetesforecast.org

Perifériás érbetegségek nőkben

Farkas Katalin

A világ fejlett országaiban, így Magyarországon is a szív- és érrendszeri betegségek képezik a vezető halálokat. A keringési rendszer betegségei jelentős terhet rónak az egészségügyi rendszerekre az Európai Unióban, 2014-ben az EU-28-ban a keringési rendszer betegségeiből adódóan 1,83 millió haláleset fordult elő (1), ami az összes halálozás 37,1%-ának felel meg – jelentősen meghaladta a második leggyakoribb halálokok, a malignus daganatok okozta halálozást (26,4%).

Artériás betegségek

Az artériás betegségek dominálónan atherosclerosis talaján alakulnak ki, egyéb etiológiájú verőérbetegségek lényegesen ritkábban fordulnak elő. Az atherosclerosis klinikai következményei a plakk helyétől, az érlemezésedés mértékétől és sebességétől függenek. A betegség gyakran hosszú évekig tünetmentesen zajlik és egyszerre több érterületet is érint. Fő klinikai formái közé tartozik az ischaemiás szívbetegség és a perifériás verőérbetegségek, melyek az aortának és az aorta a koszorúereken kívüli ágainak progresszív szűkületével, elzáródásával vagy tárgulatával (aneurysma) járó kórképek. Tágabb értelemben ide tartoznak a carotisok, a visceralis artériák, valamint az alsó és felső végtagok atherosclerosis okozta kórképei. Szűkebb értelemben a perifériás verőérbetegség alatt az alsó végtag artériáinak obliteratív megbetegedését értjük.

Alsóvégtagi perifériás verőérbetegség

A perifériás verőérbetegség (PAD) körülbelül 202 millió embert érint világszerte, akik közül közel 40 millió él Európában, a magyarországi betegek száma 400 000-re tehető. A PAD általában 50 éves kor felett jelenik meg, és exponenciális növekedést mutat 65 éves kor után. A PAD a teljes populáció 12%–14%-át érinti, prevalenciája a korral nő és 65 éves kor felett eléri a 20%-ot. Előfordulása a fejlett országokban gyakrabban férfiaknál, az alacsony és közepes jövedelmű országokban az előfordulás nőknél általában magasabb, mint férfiakban. Az utóbbi évtizedekben a PAD előfordulása nőkben növekedett, ez elsősorban a 40 év alatti és 80 év feletti korosztályban figyelhető meg (2). A nők várható életkora meghaladja a férfiakét, így nőkben a PAD előfordulásának további növekedése várható. Jellemzően a betegek jelentős százaléka tünetmentes, a német GET-ABI vizsgálatban 65 évesnél idősebb populációban csak minden 10. betegnél jelentkezett a claudicatio intermittens. A krónikus kritikus végtag ischaemia előfordulása alacsony, 0,4%–1% között van, cukorbetegségben az előfordulás nagyobb. A PAD következményeként végzett major amputáció (boka feletti) incidenciája nemzetközi tanulmányok alapján nem cukorbetegségben 3,6–58,7/100 000 lakos, diabetes esetén a közölt incidencia tartomány 5,6–600/100 000. Új magyar epidemiológiai kutatások azt igazolták, hogy Magyarországon a nem traumás major amputációk előfordulása háromszorosa az irodalomban közölt adatok átlagának. Az Országos Egészségügyi Pénztárban rögzített beavatkozásokon, társbetegségen alapuló adatok elemzése szerint a 2004 és 2012 közötti időszakban a primer, azaz az olyan alsó végtagi major amputációk aránya, amelyet megelőző egy évben alsó végtagi revaszkularizáció nem történt 71,5% volt. A cukorbetegség amputációs gyakorisága tizenötszöröse volt a nem cukorbeteg populációnak (3).

Több nagy epidemiológiai vizsgálat is igazolta, hogy a PAD nagy kardiovaszkuláris mortalitással jár együtt, mely a claudicatio intermittensben szenvedő, ill. a tünetmentes PAD betegekben is, 5 év alatt elérheti a 30%-ot. Ez a nagy mortalitás a perifériás érbetegség több mint 60%-ában egyidejűleg fennálló coronaria és carotis elváltozásokkal függ

össze. Egy kórházi betegeken végzett vizsgálatban átlagosan 80 éves perifériás verőérbetegekben az egyidejűleg fennálló coronaria betegség, ill. stroke incidenciája 68% és 42% volt. A közvetlenül a PAD-hoz kapcsolódó halálozás 1990 és 2010 között nőtt Európában, 2010-ben Nyugat-Európában elérte a 3,5/100 000 lakos gyakoriságot (4).

Kockázati tényezők

Az atherosclerosis kialakulásában nagy, prospektív, obszervációs vizsgálatok alapján nem módosítható és módosítható rizikófaktorok szerepét igazolták. Az egészségügyi szokások széles körű változása és a módosítható kockázati tényezők kezelése vagy eliminálása a fejlett országokban drasztikusan csökkentette a szív és érrendszeri halálozást az utolsó 60 évtizedben. A legfontosabb nem módosítható, ill. módosítható rizikó tényezőket az 1. táblázatban tüntettük fel. Nőkben a klaszszikus rizikótényezők mellett szaporodó bizonyítékok szólnak egyéb kísérő betegségek jelentőségéről, így a depresszió, ill. a gyulladás szerepéről a PAD kialakulásában (5).

1. táblázat. Az atherosclerosis legfontosabb kockázati tényezői

Nem módosítható kockázati tényezők	Módosítható kockázati tényezők
Életkor	Dohányzás
Nem	Hypertonia
Etnikum	Diabetes mellitus
Genetikai háttér	Dyslipidaemia
	Obesitas
	Mozgásszegény életmód
	Hyperhomocysteinaemia
	Hyperuricaemia
	Krónikus vesebetegség

A PAD diagnosztikája

A PAD kezdeti stádiumában tünetek nem jelentkeznek, a betegség csak műszeres vizsgálattal mutatható ki (Fontaine I stádium). Később az érszűkület következtében a keringés nem képes a szöveti oxigénigényt bizto-

sítani. Ez enyhébb esetben claudicatio intermittenshez (Fontaine II stádium) vagy súlyosabb esetben szöveti károsodáshoz, kritikus végtagischaemiához vezet (Fontaine III, IV stádium). A claudicatio intermittens (CI) típusos tünetei könnyen felismerhetők: az érintett végtag izmaiban járás hatására fellépő fájdalom, mely a beteget bizonyos távolság megtétele után megállásra kényszeríti. Jellemző a fájdalom lokalizációja (leggyakrabban vádli vagy comb), a reprodukálhatóság és az, hogy pihenésre 10 percen belül megszűnik. Magas szintű obliteráció esetén (aorta bifurcatio magasságában: ún. Leriche syndroma) a járáskor jelentkező panaszok mellett fartáji fáradtság, szexuális funkciózavarok is tarkíthatják a klinikai képet. A típusos tünetek a betegek relatív kis százalékában jelentkeznek (10–35%), gyakoriak az atípusos tünetek és gyakran az előrehaladott PAD is tünetmentes lehet. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2017-ben megjelent irányelve felhívja a figyelmet az ún. maszkírozott PAD jelenségre, amikor a betegek annak ellenére tünetmentesek, hogy súlyos stádiumban vannak, és valójában a terhelés hiánya vagy egyidejűleg fennálló neuropathia magyarázza a tünetmentes állapotot (4). Idős betegekben a terhelés hiánya vagy egyéb okból kialakult járásképtelenség gyakori oka a PAD késői felismerésének, és annak, hogy a 'tünetmentes' állapotot követően csak a gangraena stádiumában kerül felismerésre a betegség. Diabetes betegekben a neuropathia következtében a claudicatio intermittensre jellemző jellegzetes fájdalom gyakran nem jelenik meg, ezért célzott vizsgálat hiányában a macroangiopathia felismerése elmaradhat. A maszkírozott PAD betegek a nagy kardiovaszkuláris kockázat mellett, nagy kockázattal rendelkeznek a végtagi események szempontjából is. Nőkben a férfiakhoz képest gyakoribb a tünetmentes vagy atípusos tünetekkel járó PAD, ezért a felismerés aránya rosszabb és gyakori, hogy kritikus végtagischaemia a PAD első felismert tünete.

A boka-kar index mérése

A kardiovaszkuláris prevenció szempontjából fontos tény, hogy a PAD már tünetmentes állapotban is diagnosztizálható egy egyszerű, noninvasív módszerrel, a boka-kar index megállapításával (1. ábra). A boka-

kar index (BKI, ankle/brachial index, ABI) a boka magasságában, ill. a felkaron mért systolés vérnyomás hányadosa. A mérés során fontos a végtagi mérések ajánlott sorrendjének betartása. Amennyiben a két kar systolés vérnyomása között a különbség ≥ 10 Hgmm, a mérést az első karon meg kell ismételni és a második mérést kell figyelembe venni. A BKI kiszámolása végtagonként úgy történik, hogy az artéria tibialis posterior vagy az artéria dorsalis pedis systolés nyomása közül a nagyobbat osztjuk a két kar közül a magasabb systolés nyomásértékekkel. A folyamatos hullámú (CW) Doppler készülékkel végzett vizsgálat alapján, a BKI normál értéke fekvő helyzetű betegben 1,0–1,3, kórosnak tekintjük, ha az index $\leq 0,9$. A BKI értékének csökkenése korrelációt mutat a betegség progressziójával, ill. klinikai stádiumaival. A BKI szenzitivitása és specificitása a PAD megállapítására igen magas, 90% (6). Típusos claudicatio intermittens esetén, amennyiben a BKI normális, vagy határértéket mutat, érdemes a vizsgálatot járópadló terhelést követően megismételni, mert terhelést követően pozitív esetben jelentős systolés vérnyomás csökkenés igazolható az alsó végtagon. A BKI alkalmazása diabeteses betegekben, veseelégtelenségben, ill. idős korban korlátozott lehet, mivel a kialakuló media sclerosis következtében, a komprimálhatatlan cruralis verőerek miatt a boka magasságában fals magas értékeket kapunk, ilyenkor a mérés nem értékelhető (7). Nem komprimálható erek esetén egyéb vizsgáló eljárásokra (Doppler görbe elemzés, ujj/kar index mérés, Duplex UH vizsgálat) lehet szükség a PAD fennállásának igazolásához, amennyiben a pedális pulzusok nem tapinthatók ill. a betegnek alsóvégtagi ischaemiára utaló panasza van.

A perifériás verőérbetegség kezelése

A PAD kezelésének célja összetett: 1) a kardiovaszkuláris mortalitás csökkentése 2) az életminőség javítása claudicatio intermittensben és 3) az amputáció esélyének csökkentése kritikus végtag ischaemiában. A hármas cél eléréséhez korszerű konzervatív terápia, ill. a lokális kimenetel javítása érdekében endovaszkuláris beavatkozás, ill. érműtét

lehet szükséges. A konzervatív terápia didaktikai szempontból két részre bontható, ezek a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése és a végtagot érintő ischaemiás tünetek javítása. Természetesen az atherosclerosis progressziójának mérséklése egyúttal javítja a végtagi kimenetelt is és a végtag sorsa befolyásolja az egyéb kardiovaszkuláris események bekövetkezésének rizikóját.

A kardiovaszkuláris rizikó csökkentésének alapja a befolyásolható kockázati tényezők, társbetegségek felderítése, kezelése, lehetőség szerint eliminálása. A prevenció természetesen a megfelelő életmóddal kezdődik, sajnos általános tapasztalat, hogy ezt tudjuk a legnehezebben elérni betegeinknél, pedig egészséges életmóddal a kardiovaszkuláris mortalitás bizonyítottan javítható. A nem gyógyszeres kezelésben a megfelelő táplálkozás és testsúly kontroll mellett, kulcs szerepe van a dohányzás felfüggesztésének és a rendszeres fizikai aktivitásnak, ez utóbbi perifériás verőérbeteggekben jelentős szerepet játszik alsó végtagi kollaterális keringés fokozásában is. A gyógyszeres kezelés tekintében a dyslipidaemia, a magasvérnyomás és a diabetes irányelvek szerint, a nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázatnak megfelelő kezelése szükséges. Tünetekkel járó PAD-ban vérlemezke gátló kezelés is ajánlott.

A claudicatio intermittens okozta csökkent járóképesség jelentősen rontja a betegek életminőségét, javítása fontos része a PAD betegek kezelésének. A claudicatiós panaszok javítására kevés hatékony gyógyszer áll rendelkezésre, ezért kiemelt jelentősége van a kontrollált tréningnek. A kontrollált járásgyakorlat az alsóvégtagi kollaterális keringés fokozásával több prospektív vizsgálatban is jelentősen javította a fájdalommentes járástávolságot. (8) A claudicatiós panaszok javítására kevés hatékony gyógyszer áll rendelkezésre. A jelenleg leghatékonyabbnak tartott gyógyszer a cilostazol, mely 2014 júniusa óta hazánkban is forgalomba került. A cilostazol thrombocytá gátló és vazodilatátor hatással rendelkezik, emellett előnyös lipid hatása is van.

A mindennapi tevékenységet gátló claudicatio vagy végtag veszélyeztetettség esetén elsődleges az alsó végtag keringésének helyreállítása endovaszkuláris vagy érsebészeti beavatkozás révén. Érdekes módon több vizsgálatban is azt tapasztalták, hogy alsóvégtagi bypass műtétet köve-

tően nőkben gyakoribb a graft occlusio, a seb komplikáció és a végtagvesztés (9). A beavatkozás előtt észlelt emelkedett CRP és fibrinogén szint nőkben összefüggést mutatott a komplikációk kockázatával, míg férfiakban ilyen összefüggést nem találtak (10). Egy nagy PAD regiszterben (12 379 beteg, 41% nő) azt találták, hogy a perifériás intervención átesett nők idősebbek voltak a férfiaknál és gyakrabban kerültek ellátásra kritikus végtag ischaemia miatt, ami összhangban van az epidemiológiai megfigyelésekkel (11).

Vénás betegségek

A vénák betegségei túlnyomó részben az alsóvégtag vénáit érintik, de előfordulhatnak a vénás rendszer bármely területén. A legfontosabb akut kórkép a vénás tromboembólia (VTE), mely az akut stádiumban lehet halálos, vagy krónikus betegséget, fogyatékosságot okozhat, ugyanakkor gyakran megelőzhető. Az alsóvégtagi krónikus vénás betegség a felnőtt lakosság jelentős százalékát érinti, ebből kifolyólag népegészségügyi jelentősége nagy.

A vénás tromboembólia

A legfontosabb akut vénás kórkép a vénás tromboembólia (VTE), mely a mélyvénás trombózis (MVT) és az annak talaján fellépő tüdőembólia (PE) együttes elnevezése. A VTE a harmadik leggyakoribb szív- és érrendszeri betegség, amelynek az éves incidenciája 100–200 fő 100 000 lakosra vonatkoztatva. A PE ± MVT és a csak MVT esetek jelentett éves előfordulási aránya a különböző felmérések szerint 29–78, ill. 45–117/100 000 lakos között változik. A VTE előfordulása a korral növekedést mutat, fiatalabb életkorban nőknél, idősebb korban pedig férfiaknál fordul elő nagyobb százalékban. Reprodukív korú nőkben a VTE speciális kockázatot jelent. Terhességben a VTE relatív rizikója kb. ötszöröse, a gyermekágyban (a szülést követő 6 hétben) 60-szorosra nő (12). Nők esetében a hormonális fogamzásgátlás szintén jelentősen

növeli a VTE rizikóját, különösen, ha egyéb rizikó tényezővel társul, mint pl. elhízás, dohányzás vagy öröklött thrombophilia. Fokozott trombózis rizikót jelent az ovarium stimulációs kezelés is, melynek hátterében vizsgálatok igazolták a szuprafiziológiás ösztrogén szint hatását a különböző koagulációs faktorokra (13). A postmenopauzális hormonpótló terápia 2–4-szeres rizikót jelent a VTE kialakulása szempontjából (14). A VTE kialakulásában a beteggel összefüggő ún. hajlamosító kockázati tényezők és akut kiváltó tényezők játszanak szerepet, ezeket a 2. táblázatban tüntettük fel. Az akut kiváltó tényező megszűnését követően, az ehhez kapcsolódó fokozott thrombozisos kockázat megszűnik, míg a tartós hajlamosító kockázati tényezők fontos szerepet játszanak a VTE kiújulásában.

2. táblázat. A vénás tromboemboliák legfontosabb kockázati tényezői

Kiváltó tényezők (akut állapotok)	Hajlamosító kockázati tényezők
Műtét	VTE a kórelőzményben
Trauma	Krónikus szívelégtelenség
Akut belgyógyászati betegség	Idősebb életkor
Akut szívelégtelenség	Varikózus vénák
Akut légzési elégtelenség	Elhízás
Centralis véna katéter	Immobilitás/ parézis
	Daganatos/Mieloproliferatív betegség
	Terhesség/peripartum period
	Öröklött v. szerzett thrombophiliák
	Hormonkezelés
	Veseelégtelenség

A VTE függetlenül az akut kezelés hosszától az akut eseményt követő 10 évben kb. 30%-ban kiújul. A rekurrencia független prediktorai a kor, a férfi nem, az aktív malignus betegség és az alsóvégtagi bénulással járó neurológiai betegségek. A kiújulás további előrejelzői közé tartoznak az idiopátiás VTE, a lupus antikoaguláns vagy antifosfolipid antitest, az antitrombin, protein C vagy protein S hiány, a hyperhomocysteinemia, idiopathiás VTE esetén a tartósan megnövekedett plazma D-dimer és a reziduális véna trombózis. Számos VTE recidíva predikciós score-t dolgoztak ki a recidíva kockázatának értékelésére, elsősorban az idiopátiás vagy a daganatos betegséggel kapcsolatos VTE-ben szenvedő betegek körében. Idiopátiás VTE-vel rendelkező nőkben,

amennyiben a következő kockázati tényezők közül maximum egy volt azonosítható, szignifikánsan alacsonyabb volt a VTE kiújulásának kockázata: (1) idősebb kor (≥ 65 év), (2) elhízás ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), (3) a warfarin terápia leállítása előtt megnövekedett D-dimer és (4) a posztrombotikus szindróma jelei. A DASH predikciós score-ban az antikoaguláns terápia abbahagyása után perzisztálóan észlelt emelkedett D-dimer, az 50 év feletti korcsoport, a férfi nem és a hormonális terápiához nem kötődő VTE (nőknél) növelték a rekurrencia kockázatát idiopátiás VTE esetén. A VTE-ben szenvedő aktív daganatos betegeknél a páciensek neme, a daganat fajtája (tüdő, emlő), a daganatos betegség stádiuma és a kórelőzményben szereplő korábbi VTE voltak a VTE kiújulásának prediktorai antikoaguláns terápia alatt (15).

Az alsóvégtagi MVT típusos tünetei az érintett végtag duzzanata, fájdalma, bőrpír, a felületes vénák kitágulása, néha a betegség tünetmentes lehet. A diagnosztikában fontos szerepet játszanak a valószínűség megállapítására használatos score rendszerek (legelterjedtebben a Wells score), melyek alapján a MVT nagy, közepes vagy kis valószínűségű lehet. A MVT objektív igazolására a „gold standard” a Duplex UH vizsgálat, vagy ennek egyszerűsített formája az ún. kompressziós UH vizsgálat. A laboratóriumi vizsgálatok közül az emelkedett ($> 0.5 \text{ mg/ml}$) kvantitatív D-dimer szint emelhető ki, mely alátámasztja, de nem igazolja a MVT diagnózisát, mivel számos egyéb állapotban (műtétek után, infectio, májbetegség, szívelégtelenség, daganatos betegség, terhesség, DIC) emelkedett értéket mutathat.

A MVT kezelésének az alapja az antikoaguláns kezelés. A korai el-látásban alkalmazott szer lehet subcutan LMWH, intravénás vagy subcutan adott nem-frakcionált heparin (UFH) vagy subcutan adott fondaparinux. A párhuzamosan megkezdett, szájon át adagolt K vitamin antagonistá (VKA) kezelés mellett a parenteralis antikoaguláns kezelést addig kell folytatni, míg az INR érték két egymást követő napon 2-3 között van, de legalább 5 napig. A VTE kezelésére új vagy más néven direkt (DOAC) orális antikoaguláns szerek is rendelkezésre állnak, melyek a fibrin (dabigatran) vagy az aktivált X. faktor (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) gátlása révén fejtik ki hatásukat. Előnyük, hogy INR kontrollt nem igényelnek, nincs élelmiszer interakció és lényege-

sen kevesebb a gyógyszer interakció. Az antikoaguláns kezelés időtartama ismert, átmeneti ok esetén 3 hónap, ismeretlen ok esetén legalább 6 hónap, ismétlődő MVT esetén legalább 12 hónap. A kezelés hosszát befolyásolja a Duplex ultrahang vizsgálattal kimutatható rekanalizáció mértéke is.

A nőkben jelentkező VTE prevenciójában kulcsszerepe van a szülész-nőgyógyász szakorvosoknak, meddőségi, ill. menopauza specialistáknak, hogy a kezelés során figyelembe vegyék az érintett nők fokozott VTE rizikóját.

A krónikus vénás betegség

A krónikus vénás betegség (KVB) a vénás rendszer tartósan jelentkező morfológiai és funkcionális rendellenessége, amelyre jellemző a tünetek széles köre (lábfájdalom, fájdalom, nehézség, duzzanatérzés, görcsök, viszketés, bizsergés és nyughatatlan lábak), ill. a betegség stádiumának megfelelő jelek sokasága (reflux, telangiectasia, varicosus vénák, ödéma, lábszár fekély). A KVB a fejlett országok lakosságában nagy gyakorisággal van jelen, ugyanakkor a prevalencia pontos meghatározása nehéz, hiszen az adatokat alapvetően befolyásolják a vizsgálati populációk variabilitásának különbségei (beleértve az életkort, a rasszt és a nemet) ill. az alkalmazott mérési módszerek. A varicosus-vénák a felnőtt populációban 5% és 30% közötti becsült prevalenciát mutatnak, nők és férfiak aránya 3:1. Az Edinburgh Vein Studyban 1566 beteg ultrahang vizsgálatát végezték el reflux kimutatása céljából, krónikus vénás elégtelenséget (KVE) a férfiak 9,4%-ában és a korcsoportok korrekcióját követően a nők 6,6%-ában igazoltak, mely jelentős emelkedést mutatott a korrallal (50 év felett férfiaknál 21%, nőknél 12%). A Vein Consult programban több mint 91 000 egyént értékelték különböző földrajzi régiókban világszerte, és a KVB előfordulása átlag 60%-nak bizonyult (16). Súlyos vénás elégtelenség a KVB esetek mintegy 5%-ában alakul ki, a legsúlyosabb stádium, a lábszárfekély előfordulása 1-2%. A KVB kockázati tényezői közé tartozik a kor, a nem, a pozitív családi anamnézis, az elhízás, a terhesség, a visszérgyulladás és az alsó végtagi trauma. A terhesség során

többszörös haemodinamikai változások vezetnek a visszérbetegség kialakulásához, vagy rosszabbodásához, ami a terhes nők 8–20%-ában kialakul (17).

A KVB kialakulásában környezeti és életmódbeli tényezők is szerepet játszanak, ilyen pl. az álló vagy ülő munka. A Vein Consult Programban az ismert rizikótényezők összefüggést mutattak a tünetek kialakulásával is, emellett a tünetek jelentkezése, fokozódása jellegzetes napi (a nap végén) és szezonális (nyár) ingadozást mutatott.

A műszeres diagnosztika legfontosabb eszköze KVB esetén is a Duplex ultrahang vizsgálat, mely információt nyújt a mélyvénák átjárhatóságáról, esetlegesen korábban lezajlott trombózisról, vénafal megvastagodásról, ill. a felületes vagy mélyvénák billentyű elégtelenségéről.

A konzervatív kezelés fontos része az életmód terápia (elhízás esetén testsúlycsökkentés, rendszeres testmozgás), a kompressziós kezelés, ill. venotonikumok adása. Primer visszereesség, junkció elégtelenség esetén műtéti kezelés javasolt, mely történhet hagyományos eljárással vagy az utóbbi évtizedekben bevezetett különböző endovénás eljárásokkal.

A KVB kezdeti stádiuma gyakran csak kozmetikai problémának tekinthető, de fontos, hogy megfelelő prevencióval, ill. szükség esetén a varicosus vénák sebészi kezelésével megelőzzük az akár végtag amputációhoz vezető lábszárfekély kialakulását.

Irodalom

1. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics
2. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1449–1472. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1449–1472.
3. Kolossváry E, Járai Z, Farkas K. A perifériás verőérbetegséggel és a cukorbetegséggel összefüggő alsó végtagi amputációk: epidemiológiai adatok bemutatása és a megelőző stratégia lehetőségeinek elemzése *Orv Hetil* 2016;157:1266–1274

4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017 Aug 26.
5. Grenon SM, Cohen BE, Smolderen K, Vittinghoff E, Wholey MA, Hiramoto J. Peripheral arterial disease, gender, and depression in the Heart and Soul Study. *J Vasc Surg*. 2014;60:396–403.
6. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ et al. Use of ankle brachial pressure to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440–1444.
7. TASC document: Investigation of patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2000; 31: 62–74.
8. Stewart K, Hiatt W, Regensteiner J, Hirsch A. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347 (24):1941–51.
9. Egorova N, Vouyouka AG, Quin J, et al. Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2010;51:372–378.
10. Hiramoto JS, Owens CD, Kim JM, et al. Sex-based differences in the inflammatory profile of peripheral artery disease and the association with primary patency of lower extremity vein bypass grafts. *J Vasc Surg*. 2012;56:387–395.
11. Jackson EA, Munir K, Schreiber T, et al. Impact of sex on morbidity and mortality rates after lower extremity interventions for peripheral arterial disease: observations from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2525–2530.
12. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–637.
13. Westerlund E, Henriksson P, Walle' nH, Hovatta O, Wallberg KR, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res* 2012; 130:649–653.
14. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1371–1380.
15. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Aug; 12 (8): 464–474.
16. Eberhardt TR, Raffetto DJ. Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*. 2014;130:333–346
17. Lohr M J. Venous disease in women: Epidemiology, manifestations, and treatment *J Vasc Surg* 2013; 57:37S–45S.

A stroke jellemzői nőkben

Szegedi Norbert

Bevezetés, definíciók, epidemiológiai adatok

A cerebrovaszkuláris betegségeknek az Amerikai Stroke Társaság ajánlásán alapuló jelen felosztása a korábbi leíró jellegű, a lefolyás időbeli és szindromatológiai jellegzetességein alapuló klasszifikáció helyett azok kialakulásának pathomechanizmusát igyekszik legfőbb csoportképző elvként megragadni.

- I. Tünetmentes agyi érbetegség
- II. Fokális működészavarral járó agyi keringészavarok
 - 1. Transiens ischaemias attack/amaurosis fugax
 - 2. Stroke
 - a. Ischaemias stroke
 - b. Agyi állományvérzés
 - c. Subarachnoideális vérzés
- III. Vaszkuláris eredetű demenciák
- IV. Hipertenzív encephalopathia

A transiens ischaemias attack hirtelen kezdetű fokális neurológiai deficiittel jellemezhető tünetcsoport, melynek alapja az agy meghatározott érellátási területének keringészavara, s 24 órán belül teljes mértékben reverzibilis a tünetek szintjén. A valódi, teljes reverzibilitásnak megfelelő TIA-k rendszerint néhány perctől-húsz percig terjedő tartamúak, s csak 10%-uk ennél hosszabb. Ha a TIA-t követően különböző idővel készült MR DWI képeket összevetjük a végleges károsodást jelző késői T2 és FLAIR képekkel, egyértelművé válik, hogy 1 órán túl fennálló

ischaemiát követően teljes reverzibilitásról szöveti szinten aligha beszélhetünk, ezért a transiens ischaemias attack definíciójában szereplő időtartam mára egy órára csökkent.

A WHO meghatározása alapján a stroke az agyműködés fokális, ritkán globális működészavarával jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, ami 24 óránál hosszabban áll fenn vagy 24 órán belül halálhoz vezet, s melynek bizonyíthatóan agyi keringészavar az oka. Heterogén kórformákat foglal magában; az agyi károsítás elsődleges mechanizmusa alapján elkülöníthető az összes esetek 87%-át képviselő ischaemias stroke a közel 10%-nyi intracerebrális vérzésektől, s a mintegy 3%-nyi, rendszerint aneurysma-ruptura révén kialakuló subarachnoideális vérzésektől. Az ischaemias kórformát a pathomechanizmus alapján nagyérbetegségen alapuló atherothrombotikus (~30%), a penetráló/perforáló kisartériák elváltozásain alapuló lacunaris (~25%), valamint intrakardiális/transzkardiális embóliaforrásból származó embolizáció révén kialakuló kardioembóliás (~30%) alcsoportokra osztjuk.

Az INTERSTROKE vizsgálat alapján a stroke legfontosabb rizikófaktorai a hipertónia, az aktív dohányzás, az abdominális elhízás, a nem megfelelő étrend, valamint a mozgásszegény életmód, melyek együttesen a teljes kockázat 80%-ot meghaladó hányadéért felelősek.

Ezzati és mtsai.számitásai szerint a teljes kockázat 72%-ért felelős a hipertónia (Prospective Studies' Collaboration), ezt a hypercholesterolemia követi 27%-kal, az elhízás 23%-kal, ettől alig elmaradva az aktív dohányzás 22%-kal, végül a nem megfelelő étrend 12%-a és a mozgásszegény életmód 9%-a következik.

A WHO Health Report legfrissebb adatai szerint 17 millió ember szenved el stroke-ot évente, és globálisan 6 millió halálesetért tehető felelőssé akut agyi vaszkuláris történet. Az agyi érbetegségekhez kapcsolódó mortalitás az utolsó évtizedben a halálloki lista második helyét foglalja el az ischaemias szívbetegséget követően. Az akut agyi érkatasztrófák halálloki szerepükön túlmenően a felnőttkori szerzett rokantság vezető kórokaiként is előkelő helyen szerepelnek a morbiditási statisztikákban, így társadalmi hatásuk egyenlegét megvonva a stroke-ot túlélőkben észlelhető hosszabbtávú, jellemzően az egész életet végigkísérő fizikális és mentális maradványtüneteket, – mozgáskorlátozottság,

beszédzavar, demencia, depresszió, – illetve a betegség anyagi, valamint szociális következményeit is szem előtt kell tartanunk. A közvetlen egészségügyi anyagi kiadások is jelentősek, valamennyi, fejlett egészségüggyel rendelkező ország ezirányú költségvetésének legalább 5-6%-át emésztí fel e betegségcsoport kezelése, de a tartós ápolás, rokkantellátás, keresetkiesés költségei is jelentős terheket rónak a társadalomra, ez becslések szerint esetenként átlagosan 70 000–110 000 USD-ra tehetőek.

A hosszabbtávú epidemiológiai tendenciák két ellentétes tényező eredője, s összességükben nem kedvezőek, – a kor-specifikus mortalitás a hatékony preventív stratégiák, mindenekelőtt az antihipertenzív kezelés, az antithrombotikus terápia, statin adagolás elterjedése eredményeképpen jelentősen csökken, ugyanakkor az átlag életkor meghosszabbodásával az összmortalitás azonban inkább enyhén emelkedik, azaz a betegség következményei nem szűnnek meg, csupán magasabb életkorra tolódnak el.

Az adatokból egyértelmű, hogy jelentős a nemi különbség mind a stroke események rizikófaktorait, incidenciáját, prevalenciáját, kimenetelét illetően, sőt – némileg talán meglepő módon – még a hatékony terápiás eljárásokhoz való hozzáférést, azok alkalmazásának ányát, a primer és szekunder prevenciót illetően is. Egyértelmű epidemiológiai adatok igazolják, hogy a nők a férfiakét meghaladóan növekvő életartamával párhuzamosan több nő, mint férfi szenved stroke-ot, 2010-ben a fatális kimenetelű agyi érkatasztrófák 67%-a nőket érintette.

Az életkor-specifikus stroke incidencia fiatalabb korban magasabb a férfiaknál, mint a nőknél, azonban a nők hosszabb élettartama miatt ez a tendencia 75–85 év között megfordul, összességében a teljes élettartamra várható stroke arány nőkben 1/5, szemben férfiakban tapasztalható 1/6 aránnyal. A populáció nemi összetétele megváltozik a magasabb korosztályokban, – a nők aránya először az 55–65 év közötti korcsoportban haladja meg a férfiakét, majd az azt követő tíz éves strátumokat tekintve egyre inkább dominánssá válnak, mígnem 90 év felett 2,70-szer magasabba számuk. Ebből következően – noha szinte minden életkorban több férfi szenved stroke-ot, – ez a tendencia 75–85 év között kiegyenlítődik, majd afelett szignifikáns módon módosul a nők rovására,

éppen abban az életkorban, amikor a nagyszámú társult betegség, a kedvezőtlenebb. szociális helyzet és premorbid egészségügyi állapot és a gyakori elmagányosodás amúgy is jelentősen rontja bármely betegség prognózisát.

A nők körében a magasabb korcsoportokban növekvő stroke incidencia a vascularis rizikó-status fokozatos, egyező irányú változásán alapul. A NHANES vizsgálat adatai szerint középkorú nőkben a meghatározó rizikófaktorok gyorsabb növekedése észlelhető, így a 35–44 év között 113, 9 Hgmm-es átlagos vérnyomásérték 55–64 év között már 132,0 Hgmm-ra növekszik, és az össz-koleszterinszint is jelentősen emelkedik minden életkori dekáddal, míg férfiakban rendszerint stabil értéket mutat. 55 év feletti nőkben magasabb összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint mellett magasabb triglycerid, HbA1c, alacsonyabb HDL-koleszterinszint mérhető, miközben testsúlyuk és haskörfogatuk is jelentősen emelkedik. A változások összegeződéseként jelentős számban alakul ki metabolikus szindróma, ami a szubklinikus, illetve a már tüneteket is okozó ateroszklerózisnak egyaránt jelentős rizikófaktor. Nőkben mindez a miokardiális infarktus, koronária revaszkularizáció, stroke előfordulásának együttes kockázatát 11-szeresére emeli, de szoros összefüggést mutat a korai ateroszklerózis jellemzői közül a carotis intima-media vastagsággal is, míg a férfiak klinikai esemény-kockázata csak 4-szeres, s a szubklinikus ateroszklerózissal való összefüggés is halványabb.

A vaszkuláris rizikófaktorok kedvezőtlen irányú és viszonylag konzisztens változását a 45–54 év közötti korosztályban az irodalom alapvetően a menopauzával bekövetkező hormonális változásoknak tulajdonítja, azonban vázolódni látszik egy ettől független, kedvezőtlen időbeli trend is, aminek okai már inkább az emancipálódó női populáció férfiakéhoz közelítő életvételi jellemzőiben (pl. mozgáshiány, étkezési, alkoholfogyasztási és dohányzási szokások) keresendőek.

Az előbbieknél jóval meglepőbb, hogy számos epidemiológiai vizsgálat a 34 év alatti korosztályban is magasabb stroke incidenciát írt le nők körében, – ennek magyarázatát a női nemben gyakoribb subarachnoideális vérzések magas számában, illetve a terhességgel együttjárá hormonális változások prothrombotikus hatásában látják.

Az agyi keringés zavarainak tünetei az érintett szerv komplexitásából adódóan talán minden más betegségénél szerteágazóbbak, mégis két jellegzetességük alapján majd minden esetben feltételes diagnózisuk felállítható. Ez a két tulajdonság az idegrendszer nonkonvulzív károsodása kialakulásának gyorsasága és a fokalitás, azaz meghatározott agyi területekhez, struktúrákhoz köthető tünetek megjelenése. A tünetek gyakran néhány másodperc, néhány perc alatt teljes súlyossággal megjelennek – pl. kardiális, vagy arterio-arteriás embolisatio kapcsán –, máskor lépcsőzetes progresszió figyelhető meg, néhány óra leforgása alatt, – például atherothrombotikus stroke esetén vagy intracerebrális vérzéseknek a kezdeti néhány órában zajló fokozatos növekedése révén. Hasonló dinamika lacunaris infarctusra is jellemző lehet, noha elvi megfontolások nem ezt valószínűsítik. Korábban már jeleztük, hogy a transiens ischaemias károsodás – TIA - és a tartós-definitív károsodás között az időbeli határ nem éles, valahol egy óra körüli tartamra tehető, és MR vizsgálat diffúzió súlyozott képein ez jól követhető. A subarachnoideális vérzések akut szakaszának tünettana a hirtelen kezdetű, gyakran ütésszerű éles fejfájás és a nem minden esetben kialakuló agyszöveti károsodás neurológiai deficit tüneteivel, súlyosabb formában kezdetétől tudatzavarral jól elkülöníthető az egyéb stroke típusok tüneteitől. Mielőtt a leggyakoribb ischaemias stroke jellemző lokalizációs tüneteire térnénk, fontosnak véljük hangsúlyozni, hogy az akut cerebrovaszkuláris események túlnyomó többsége embolias mechanizmusú, ahol az occlusioért felelős embolus a vérárammal sodródva változtatja helyét az arteriális rendszerben, így dinamikusan változó tüneteket hoz létre spontán autolysis, fragmentálódás, disztális migráció révén. Jellegzetes az ún. „kétszakaszos” media occlusio, melynek során kezdetben az arteria cerebri media M1-M2 szakaszát elzáró partikula a perforáló kiserek lezárásával szenzomotoros hemitüneteket okoz, majd fragmentálódik, továbbsodródik a corticalis media ágakba, amikor a hemitünetek corticalis tünetekkel, – afáziával, háromlebeny vidéki tünetekkel egészülnek ki. Hasonló mechanizmussal az arteria basilaris perforáló-penetráló ágaiban kialakuló ischaemia keltette szédülés, diplopia, he-

mitünetek hemianopsiával egészülnek ki az arteria cerebri posteriort elzáró embolus folytán.

Bármennyire egyszerűnek tűnik is a stroke diagnózisa a jellegzetes klinikai kép alapján, a taasztalatok szerint a kimenelt meghatározó első órákban pusztán meglétének eldöntése is nagy nehézséget okozhat bizonyos helyzetekben a rendelkezésre álló képalkotó módszerek hiányában. Perfúziós CT, megfelelő MR szekvenciák nélkül a szövődményes migrain, az epilepsziás rohamot követő Todd-paresis, vagy akár a funkcionális tünetképződés biztonságos elkülönítése sem lehetséges.

A carotisok ellátási területét érintő stroke-ok legjellemzőbb tünete a hemiparesis és hemihypaesthesia, ez egészül ki a lokalizációtól függő neuropsychológiai tünetekkel, – motoros és szenzoros afáziával, a homloklebenyt érintő keringési zavarok esetén indítékzavarral, a domináns háromlebeny-vidék érintettsége mellett dyscalculiával, dyslexiával, apraxiával, autotopagnosissal, vagy a nem domináns féltekei parietális károsodás mellett a rehabilitácót jelentősen nehezítő neglect syndromával. Hemispherialis stroke esetén nem jellemző a tudati vigilantia zavara, bár kivételesen gyorsan progrediáló intracerebrális vérzések mellett anatómiai variációk talaján kialakuló, extenzív, vagy több érterületet érintő infarctus esetén azonban korai tünetként is megjelenhet, s természetesen igen rossz prognózis jele. Zavartság, psychés tünetek „hirtelen” kialakulása hasonlóképpen elsősorban extracerebrális okokra enged következtetni, stroke esetén nem tipikus, bár érdekes módon éppen nőkben gyakoribb.

A vertebrobasilaris ellátási terület keringési zavarai esetén az agytörzs kompakt anatómiája folytán a motoros/szenzoros deficit jellemzően kétoldali vagy keresztezett, s klinikai tünetegyüttes részei lehetnek agyidegek érintettségére utaló eltérések (szemmozgászavarok, kettőslátás, nystagmus, arcideg-bénulás, artikulációs és nyelészavar) mellett a kisagy károsodásának jelei is (szédülés, hányinger, hányás, törzs- és végtagi ataxia, nystagmus, koordinációs zavarok). Nagyobb kiterjedésű laesio a formatio reticularis károsítása révén változó mélységű tudati vigilancia-zavart eredményez, – ennek legkifejezettebb formájában az a. basilaris elzáródása comához vezet, kezdetben az extensiós tónusfokozó-dással járó tetraplegia kétoldali, szimmetrikus pupilla-szűkülettel kísért.

Nem ismert olyan adat, ami alátámasztaná a nemek közötti különbséget az első stroke érterület szerinti megoszlását illetően, ezzel szemben számos vizsgálat szerint az első cerebrovaszkuláris események nagyobb súlyosságúak nőkben. A Dán Stroke Regiszter adatai szerint nőkben hetven éve felett az első akut stroke-ok Skandináv Stroke Skálán mért súlyossága szignifikánsan meghaladja a férfiakét akkor is, ha a korra és rizikó-statusra korrigálják az adatokat. Ennek magyarázatát a stroke-etiológiák, a családi helyzet és egyéb szociális és gazdasági körülmények különbözőségéből fakadónak látják. A hosszabb élettartamot elérő nők között gyakoribb a magányosság a házastárs korábbi elvesztése miatt, kevesebben élnek önállóan, s rosszabb a premorbid funkcionális státuszuk. Egy nagy esetszámú Kínai vizsgálatban hasonló tendenciát figyeltek meg 75 év feletti ischemas stroke-ok esetén, míg egy Japán epidemiológiai vizsgálat nagyobb prevalenciát talált a súlyos stroke-ok (NIHSS 8 pont felett) kialakulását illetően nőkben, míg ugyanezen összefüggést Gall és mtsai. nem erősítették meg súlyos stroke-események nemi különbségeit illetően. Összességében elmondható, hogy a kutatók többsége egyetért abban, hogy a megfigyelhető eltérések oka a kiindulási jellemzőkben található, – a nők jellemzően rosszabb premorbid funkcionális statusa nemcsak a kimenetelt határozza meg, de már a kezdeti súlyosságra is hatással van.

Az akut stroke diagnosztikája

Az akut stroke diagnosztikája legalább három, időben részben egymást átfedő szakaszra bontható.

1. A stroke feltételes diagnózisának felállítása
2. A stroke típusának elkülönítése, az agy szöveti érintettsége képalkotókkal történő meghatározása
3. A kialakultáig vezető pathomechanizmus meghatározása.

Az első két lépéshez rendelkezésre álló idő igen szűkös, tekintettel a szisztémás thrombolysis jelenleg 4,5 órás, míg az embolectomia 6 h-s időablakára, míg az etiológia részletes feltérképezése rendszerint túlnyúlik az akut szakaszon, szerteágazó vizsgálatokat igényel, fő célja az adekvát szekunder prevenciós stratégia kialakítása. A beteg sorsát leginkább meghatározó lépés a feltételes diagnózis felvetése, ami túlnyomórészt nem okoz nagyobb nehézséget, ha szem előtt tartjuk a stroke definícióját. A legjellemzőbb tüneteket a betegek, családtagok, laikus segítők is nagy valószínűséggel felismerik. Összességében jól jellemzi az akut stroke helyszíni felismerésének viszonylag egyszerű voltát, hogy nemzetközi vizsgálatokban a laikus észlelő képzett diszpécserrel történő kontaktusa 80% feletti pontossággal helyesen határozza meg a stroke diagnózisát. Ez az arány egyszerű prehospitális stroke pontozó skálák alkalmazásával tovább javítható, – ezek szenzitivitása igen magas, míg specifitása értelemszerűen kevésbé (FAST, Cincinatti prehospitális skála). Nehézséget okozhat az arteria cerebri posterior ellátási területének laesioja okozta ellenoldali homonym hemianopsia felismerése, különösen akkor, ha hosszúpálya-tünet nem csatlakozik hozzá, mert a betegek gyakran nem panaszoznak, illetve megfogalmazása változatos, s rendszerint pontatlan. A subdomináns féltekei parietalis károsodás következménye az ún. "neglect syndroma", az ellenoldali tér-hányad, testfél, ahhoz kapcsolódó paresis érzetének, tudatosulásának hiányával, ami miatt a beteg kezelésbe vétele gondot okozhat.

A prioritást élvező sürgősségi beszállítást követően már a stroke centrumban történik a stroke típusának elkülönítése. Ennek elsődleges eszköze a rutin ellátásban még jelenleg is a CT vizsgálat, melynek révén közel 100%-os szenzitivitással diagnosztizálhatóak azok az intracranialis kórfolyamatok, amelyek nem ischaemias eredetűek – így az azonnal megjelenő intracerebrális hyperdenzitás révén az állományi vérzések, subarachnoideális hyperdenzitás révén a subarachnoideális vérzés, az agy felszínén mutatózó konvex-konkáv hyperdenzitás formájában a subdurális haematoma, míg eltérő denzitásuk és környezetére gyakorolt tömeghatásuk révén a tumorok. A natív, nonkontraszt tradicionális CT vizsgálat az ischaemias stroke korai diagnózisára tulajdonképpen alkalmatlan, illetve az egyértelmű intracerebrális hypodenzitás megjelentéig

tartó legalább 6–12 órában inkább csak kizárási diagnózist szolgáltat. Az agyi infarktus korai, majd időben számosabbá és markánsabbá váló jeleinek mindegyike az energetikai krízis révén megnövekvő intracelluláris víztartalommal – citotoxikus oedemával, – áll összefüggésben. 1%-os intracelluláris víztartalom növekedés 4 Hounsfield (HU) egység denzitáscsökkenést okoz natív koponya CT-n. Ennek következtében csökkenhet a törzsdúcok denzitása, elmosódottá válhat az insularis szalag, csökken, majd megszűnik a cortex és fehérállomány denzitáskülönbsége, a gyralis rajzolat, végül körülírt agyduzzanat jelei mutatkozhatnak a kamrákon, vagy a külső liquorterek kompressziójával. Egyértelművé ezek aztán intracerebrális hypodenzitás képében válnak. Ezen korai jelek megjelenése, kiterjedtsége az ischaemia fennállásának idejével egyre kifejezettebbé válik, s jelentősen függ az érelzáródás helyétől, a kollaterális keringés minőségétől. Felismerésük jelentős gyakorlatot kíván, s számos szubjektív elemet hordoz, ezért megkísérelték ezeket a jeleket összesített, szemikvantitatív formába rendezni az ASPECTS-skála formájában, elsősorban az embolectomia indikációjának pontosítására. Két CT szelet tíz pontja alapján történik a megítélés, – ha háromnál több regioban már hypodensitas alakult ki, a prognózis kedvezőtlen. A szisztémás thrombolysist illetően a korai, szubtilis infarktusjelek jelentősége kérdéses, az arteria cereri media ellátási területnek egyharmadát meghaladó, *egyértelmű* korai infarktusjelek a lysis ellenjavallatát képezik.

Az időablak kiterjesztése, individuális időablak meghatározása pl. ébredési stroke-ok esetén, az invazív neuroradiológiai revaszkularizációs eljárások optimális tervezhetősége a vaszkuláris státusz, valamint az agyszövet perfúziójának, az adott stádiumban még reverzibilisen károsodott szövet („penumbra”) kiterjedésének pontosabb ismeretét követeli meg. Ezt az információ igényt jelenleg diffúziós és perfúziós vizsgálatokkal, MR angiográfiával kiegészített MR, valamint többszeletes (16–64), perfúziós és CT angiográfiás modalitással kiegészített helikális CT képes kielégíteni. Ezek valamelyikének folyamatos elérhetősége a komprehenzív stroke centrum minimum feltétele. A korszerű MR készülékek a haemogradiens szekvenciával biztonságosan jelzik akár a hyperakut vérzéseket illetve a subarachnoidealis vérzést is, az MR dif-

fúziós szekvenciája a citotoxikus oedema folytán megváltozott diffúzióshányados mérésével már percek elteltével jelzi az ischemias terület lokalizációját és kiterjedését, még akkor is, ha az kicsiny (pl. lacunaris stroke-ok), vagy infratentorialis lokalizációjú. Az MR-angiográfia az occlusio helyét, a perfúziós vizsgálat a szöveti perfúziós-deficitet jelzi. A penumbra a perfúziós-deficit és a diffúziós-deficit különbsége, az adott pillanatban reverzibilis szövet károsodás mutatója. Az MR diffúzió szenzitivitása az akut agyi ischaemiát illetően jelenleg egyedülálló, de az akut stroke MR vizsgálata előbbieken vázolt protokollja hátrányai közé tartozik az időigény (minimum 15–20 perc), főként azonban a rendszerint nyugtalan beteg mozgásai keltette műtermékek, a vizsgálat ideje alatt a beteg vitális paraméterei megfigyelésének, fenntartása nehézségei, illetve számos inkompatibilitás (pacemaker, stb). Az utóbbit leszámítva ezek a korlátok meghaladhatók az ún. párhuzamos képalkotás, egyidejűleg alkalmazott két mágneses tekercs révén, ami e területen a fejlesztés ígéretes iránya.

A többszeletes, helikális CT közel egyenértékű információt szolgáltat, ha a natív vizsgálatot rekonstruált CT-angiográfiás képekkel, illetve perfúziós képekkel egészítik ki. A kalkulált perfúziós paraméterek közül az MTT (mean transit time) a legérzékenyebb, míg az MR diffúziós képekkel egyenértékű információ a CBV (cerebral blood volume) megjelenítésével nyerhető. A kockázatnak kitett ischaemias penumbrát az MTT 7 sec feletti értéke, míg a core-t a CBV 2,2–1,8 ml/100 g-os értéke jelzi. A vizsgálat gyorsabb, mint az MR, kevésbé érzékeny a mozgási műtermékekre, a rossz tudatú beteg jobban monitorizálható, azonban kevésbé alkalmas kicsiny, vagy infratentorialis laesiok lokalizációjára. A felbontás növelése feltehetően úrrá lesz az utóbbi limitáción. A képalkotó eljárásokból származó információk lehetővé teszik a stroke típusának, lokalizációjának, kiterjedésének, vélhető reverzibilitásának meghatározását, s sok esetben egyértelműen utalnak a pathomechanizmusra is. Ischaemias stroke esetén 4,5 órán belül, kontraindikációk hiányában a thrombolysis megkezdhető, míg hozzáférhető nagyér-occlusio, menthető penumbra és nem nagy kiterjedésű core esetén akár 24 órával a tünetek kezdetét követően endovascularis embolectomia történhet (DAWN-vizsgálat).

Az akut laboratóriumi vizsgálatok jelentősége csökkent, az intézeti felvételt követően sürgős vércukor, INR és thrombocytaszám meghatározás szükséges, mert $\text{INR} > 1,7$, 100 000 alatti thrombocytaszám és vércukor $< 2,2$ mmol/l esetén a lysis kontraindikált. A miokardiális infarktustól eltérően nincsen az akut stroke-ra specifikus laboratóriumi paraméter.

Az ischaemias stroke **pathomechanizmusának tisztázása** ugyan számos esetben már az akut szakasz terápiás döntését támogató vizsgálatok során megtörténik, máskor azonban szerteágazó vizsgálatokat igényel, s az esetek mintegy 20%-ban még így is kérdőjeles marad (un. „cryptogén stroke”).

Az akut stroke diagnosztikája igen jelentős fejlődésen ment át az elmúlt mintegy húsz évben, ami az aktuális irányelvekben is tükröződik. Ezek alapján meglepőnek tűnhet, hogy az ellátás e szakaszában is jelentős különbségek tapasztalhatóak a két nem között. Az USA népességét átfogó, mintegy 400 000 stroke páciensre kiterjedő „Get With The Guidelines-Stroke” adatbázis alapján a nők hét, előzetesen definiált ellátási paraméter alapján ritkábban részesülnek az evidenciákra alapuló ellátásban, – hosszabb a tünetek kezdetétől a kórházba kerülésig eltelt idő, ahogy a képalkotó vizsgálatig, vagy a neurológiai vizsgálatig eltelt idő is, s ritkábban történik körükben a natív CT-t meghaladó, komplex képalkotó diagnosztika, mint férfiakban. A késedelem okát az egyedül élők magas száma, következményesen megkésett észlelés, a kisebb diagnosztikus aktivitását a magasabb életkor, rosszabb premorbid funkcionális státusz, sok társbetegség keltette lemondó attitűdben vélük felfedezni.

Az ischaemias stroke kezelésének specifikumai nőkben

A nők akut cerebrovaszkuláris eseményei kezelésének sajátosságait illetően elsősorban az ischaemias stroke thrombolízisét, újabban a mechanikus embolectomiát illetően állnak rendelkezésre adatok. Az összes stroke eset messze túlnyomó többsége, 87%-a ischaemias eredetű, annak altípusától függetlenül a pathomechanizmus meghatározó története az

agyat ellátó artériák fibrin-thrombus révén történő elzáródása, evidencián alapuló terápiája egyrészt a szisztémás thrombolysis, másrészt az utóbbi évek vizsgálatai alapján bizonyítottan a nagyerek endovascularis megnyitása. Terjedelmi korlátok miatt is a figyelmünket a továbbiakban ezen eljárásokra koncentrálnunk.

Az akut ischaemias stroke első, evidenciákra alapuló, oki kezelése a szisztémás thrombolízis világos alapvetése ellenére kitérőkkel tarkított, hosszú utat járt be a mai, egyre szélesebb körű, rutin klinikai alkalmazásáig. Süßmann és Fitch 1958-ban közölt első eseteit követően számos esetismertetés, kisebb eset-sorozat látott napvilágot igen változatos szerkekkel, időablakkal és indikációs kritériumokkal, vegyes kimenetel mellett rendszerint magas vérzéses szövődményi aránnyal. A koponya CT egyre szélesebb körű alkalmazása, a logisztika és a neurointenzív ellátás, valamint a thrombolitikumok farmakológiájának fejlődésével a nyolcvanas években új impulzusokat kapott a stroke thrombolitikus kezelése, míg végül az 1995-ben publikált NINDS vizsgálat jelentette a valódi áttörést, – igazolta a szisztémás rt-PA adagolásának hatékonyságát akut ischaemias stroke kezdetét követő 3 órán belül. A thrombolizált betegeknek 30%-kal nagyobb volt az esélye a placeboval kezelttel szemben arra, hogy 3 hónap elteltével tünetmentesek, vagy csak minimális tünetekkel súlytottak legyenek, míg tünetet okozó intracerebrális vérzés csak 6,4%-ban fordult elő rt-PA kezelés mellett. Az FDA 1996-ban fogadta el az NINDS vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumain alapuló indikációt, míg az EMEA 2003-ban un. kondicionális eljárás keretében.

A SITS-MOST regiszter mellett számos közölt eset-sorozat (STARS, CASES) bizonyította, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban is a klinikai vizsgálatokhoz hasonló eredményességű az akut stroke thrombolitikus kezelése. A Magyar Stroke Társaság 2002-ben kiadott irányelveiben szerepelt elsőként az eljárás. Az ezt követő időszakban újabb vizsgálatok történtek a kezelt betegek számát jelentősen korlátozó időablak megnyújtására, a sok esetben nem kellően megalapozott ellenjavallatok kiiktatására. Az ECASS-3 vizsgálat 2008-ban publikált eredményei lehetővé teszik az időablak kiterjesztését 4,5 órára, – az rt-PA-val kezelt betegek 52,4%-a, a placebo ágon mért 34%-ot szignifikánsan meghaladóan 90 nap után minimális tünetekkel, vagy tünetmentesen gyógyult,

míg tünetképző intracerebrális vérzést csupán 2,4%-ban észleltek. 2009 óta ennek megfelelően a szisztémás thrombolysis időablaka

4,5 óra. A 6 órás időablakot tesztelő, többször módosított koncepciójú International Stroke Trial-3 igazolta a szisztémás thrombolysis biztonságosságát a tünetek kezdetétől számítva egészen hat óráig, de ezen időablakon belül a hatékonyság nem volt szignifikáns a placeboval szemben, ugyanakkor számos kontraindikáció – pl. az idősek (80 év felett) illetően, súlyos stroke-ot jelző NIHSS mellett stb. – megalapozatlanságát egyértelműsítette.

A thrombolizált betegek aránya fokozatosan növekedett az elmúlt tizenöt év folyamán, s noha jelenleg is jelentősen alatta marad a kívánatos értéknek, az USA-ban átlagosan 10%, az Európai Unióban helyenként 20% körüli, s Magyarországon is már 8-9% körüli volt az elmúlt évben. Ezek az arányok jelentős fejlődést jeleznek, de még mindig elmaradnak attól, ami kívánatos lenne az ischaemias stroke prognózisának globális megváltoztatásához. Ezen túlmenően a szisztémás lysis csekély hatékonyságú a nagyerek (arteria carotis interna, carotis „T”, a. cerebri media, anterior, arteria vertebralis, a. basilaris, a. cerebri posterior) elzáródása esetén, rendszerint NIHSS 10 feletti pontszám mellett. A PROACT vizsgálat óta ismert, hogy ezen indikációban az endovascularis eljárások lényegesen hatékonyabbak a szisztémás megközelítésnél, s ezen belül a mechanikus embolectomia folyamatosan fejlődő eszköztára a lokális lysis meghaladó effektivitás és biztonságosságú. Először 2013-ban publikálták az endovascularis terápiát értékelő vizsgálatok összegzését (IMS III, MR RESCUE, SYNTHESIS), de a szisztémás megközelítéssel összevetve csak neutrális klinikai kimenetelről számoltak be. A csalódást keltő eredmény magyarázatául több tényező kinálkozott: nagy késedelem a tünetek kezdete és a kezelés között, nem megfelelő betegek bevonása, illetve a kívánatosnál alacsonyabb rekanalizációs arány a korábbi generációhoz tartozó eszközök alkalmazása miatt. Nagy jelentőségű volt mindezek ellenére annak egyértelmű igazolása, hogy ha a reperfúzió megkészt, csekély volt az esély a jó klinikai eredményre, ugyanakkor ezek a vizsgálatok biztonságosnak bizonyultak – a tünetet okozó intracranialis vérzések aránya hasonló volt, mint nagyér-occlusio nélküli stroke-ok intravénás thrombolysis esetén.

A stent retrieverek bevezetése alapvetően megváltoztatta az endovascularis rekanalizáció eredményeit, s az utóbbi években hat sikeres vizsgálat alapján már I/A szintű evidencia a szisztémás thrombolysist követő, stent retrieverrel végzett embolectomia alkalmazása akut ischaemias stroke-ban. A SWIFT vizsgálat a Solitaire stent retrievert vette össze MERCI eszközzel a thrombectomiát illetően, és 113 beteg kezelését követően a tervezettnél korábban függesztették fel az egyértelmű hatékonysági különbség miatt. Az elsődleges kimenetelt jelentő TIMI 2-3 rekanalizációt lényegesen gyakrabban sikerült elérni a Solitaire eszközzel (OR:4,9). Három hónap után észlelt mRS 0-2 ugyancsak gyakoribb volt a Solitaire-rel (OR:2,8). Hasonló eredményű volt a TREVO-2, illetve a MR CLEAN tanulmány. Az ESCAPE vizsgálatot a tervezett idő előtt felfüggesztették 316 személy randomizációját követően, egyértelműen pozitív köztes elemzés eredményeképpen, ahol a stroke kialakulását követő 12 órás beválogatási idővel, megelőző iv. rt-PA alkalmazását követően végzett mechanikus thrombecomia révén a kedvező funkcionális kimenetelt jelző mRS 0-2 érték a kezelték 53%-ban volt tapasztalható, szemben a kontroll személyek 29,3%-os eredményével (NNT:4), valamint szignifikánsan csökkent a mortalitás. A haszon valamennyi alcsoportban hasonló volt, nőkben és férfiakban, illetve idősekben (80 év felett) is. A SWIFT PRIME vizsgálatot ugyancsak a tervezettnél korábban függesztették fel pozitív eredményű köztes elemzést követően, hat órás időablakkal, 4,5 órán belül végzett szisztémás thrombolysist követő Solitaire stent-retrieverrel végzett thrombectomiát követő eredmények alapján. A 90. napon mért mRS 0-2 magasan szignifikánsan ($p < 0,001$, NNT:4) gyakoribb volt (60,2%), mint a kontroll személyekben (35,5%). A stroke kezdetétől az artéria punkcióig átlagosan 252 perc telt el. Az eredményesség valamennyi alcsoportban hasonló volt.

Az EXTEND-IA fázis II tanulmányt az első 70 beteg beválogatását követően állították le a pozitív köztes elemzés alapján. 4,5 órán belüli szisztémás thrombolysist követően, ha a képalkotók jelentős kiterjedésű penumbrat és korlátozott kiterjedésű core-t jeleztek, a hat órán belül megkezdett, stent retrieverrel történő embolectomia szignifikánsan jobb eredményt hozott, mint a tisztán gyógyszeres kezelés. A két elsődleges

végpont közül a korai reperfúzió a korábban ischaemias agyszövetet illetően embolectomiával 100% volt, míg anélkül 37% ($p < 0,001$), míg a kiindulási NIHSS nyolc pontot meghaladó javulása, vagy elért NIHSS 0–1 a kezelést követő 3. napon 80% volt a kezelt, 37% a kontroll betegekben. A 90. napon mRS 0–2 az „aktív” kezelés mellett 71%-os gyakoriságú, míg anélkül 40% volt. Trend jelleggel csökkent a mortalitás is. A stroke kezdete és az artéria punkció között 210 perc telt el.

Az embolectomiara vonatkozó jelen ajánlások az alábbiakban foglaltak össze:

1. Nagyér-occlusio okozta acut ischaemias stroke kezelésére a carotis ellátási terület érintettsége esetén a tünetek kezdete után 4,5 órán belül indított szisztémás lysis követően elvégzett embolectomia ajánlott hat órán belül. (1A).

2. A mechanikus endovascularis eljárás nem előzheti meg a thrombolysist, ha az indikált, a lysis ne késleltesse az embolectomiát. (1A)

3. Az endovascularis eljárás a lehető legkorábban végzendő az indikáció felállítását követően, jellemzően hat órán belül. Adekvát képalkotó eljárások birtokában végzett penumbra-elemzés alapján, individuális döntésen alapuló embolectomia önmagában elvégezhető egészen 24 órával a páciens utolsó tünetmentes észlelését követő időintervallumban. (1B)

4. Ha a szisztémás thrombolysis ellenjavallott (pl. 1,7 feletti INR esetén), mechanikus embolectomia a nagyér-occlusio elsődleges terápiája. (1A)

5. A stent-retrieverek hatékonysága és biztonságossága tekinthető bizonyítottnak. (1A)

6. Az embolectomia indikációját multidiszciplináris team állítja fel, stroke neurológus és neurointervencióban járatos radiológus egyeztetése alapján. A beavatkozás komprehenzív ellátásra képes, neuroanestéziában járatos intézményben történjen. (2B)

A nemi különbségeket illetően 2009-ben megjelent, 16 tanulmány adatait összegző metaanalízis adatai alapján a nők esélye összességében 25%-kal kisebb revascularisatiós kezelésre. Észak-Amerikában ez az

arány 36%-kal, Európában 22%-kal alacsonyabb. Ha csak azokat vesszük figyelembe, akik 3 órán belül kerültek felvételre akut stroke tüneteivel, ez az érték akkor is 19%-kal alacsonyabb a férfiakénál. Számos vizsgálat szerint a nők később érkeznek kórházba, mint a férfiak, bár ez nem minden adatbázisban egyértelmű. Rendszerint idősebbek, nagy arányban élnek egyedül megözvegyülés, vagy válás miatt, ezért a tünetek kezdetének észlelése bizonytalan, ami a beszállítást is kedvezőtlenül befolyásolja, de méginkább negatív hatással van az időablak megállapítására, ami kulcskérdés a lízisre való alkalmasság elbírálásánál. Fontos különbséget jelent, hogy közöttük jóval gyakoribbak a nem szokványos tünetek, hasonlóan ahhoz, ami a kardiológiai irodalomból már ismert a miokardiális infarktussal kapcsolatban. Nőkben 52% a nem konvencionális tünetek aránya, míg férfiakban csak 44%. A leggyakoribb ilyen „nem tradicionális tünet” a mentális státusz sokszor nehezen osztályozható változása, ezt követi a szédülés, fejfájás, különböző testtájakon jelzett fájdalom, illetve más, nehezen értelmezhető, gyakran egyáltalán nem neurológiai természetűnek tűnő panaszok, melyek diagnosztikai nehézséget jelentenek a stroke felismerésében, s ezzel az adekvát beszállításban, a lízis megkezdésében is késedelmet okozhatnak. Az AHA „Get with the Guidelines-Stroke” regisztere alapján a stroke-ot szenvedett nők esetében háromszoros az esélye annak, hogy késedelmesen kerülnek lízisre alkalmas stroke centrumba, majd a kórházba érkezést követően is 11%-kal hosszabb az első vizsgálatig (door-to-doctor), illetve a nélkülözhetetlen koponya CT vizsgálatig (door-to-image) eltelt idő, ami a rendelkezésre álló extrém rövid időablak mellett igen jelentős hátrány jelent a lízis elvégezhetőségét, illetve annak sikeres kimenetelét tekintve.

Két jelentős attitűdbeli különbség is hozzájárul a nemek közötti különbséghez, – egyrészt a nők körében jóval kisebb stroke veszélyeztetettséggel kapcsolatos tudatosság, így az alarmírózó tünetek ismerete is, másrészt a kezelőorvosok egy része a 80 év feletti életkort relatív, vagy abszolút kontraindikációnak tekinti, vagy ha nem is tekinti annak, mégsem azonos elbírálásban részesíti a sürgősséget illetően. Szem előtt tartandó, hogy a 3 órán belüli trombolízist megalapozó NINDS vizsgálatban nem volt felső korhatár, míg a 4,5 órás időablakot kijelölő ECASS-3

vizsgálatban 80 év volt a felső korhatár beválogatási kritériumként, azonban azt követő esetsorozatok, az IST-3 vizsgálat eredményei egyértelművé tették, hogy az ischaemias stroke thrombolízise minden életkorban hatékony, s az intracerebrális vérzések aránya is csak csekély mértékben emelkedik a növekvő korral.

Az embolectomia szélesebb körű alkalmazása csak néhány évre tekint vissza, így a nemi megoszlást és különbségeket illető adatok még csak szórványosak, ezek alapján nincs érdemleges különbség a két nem között a mechanikus revascularisatio arányait illetően. 100 000 lakosra vonatkozóan évi 24-re teszik az indikált esetek számát, – Magyarországon 2018-ban kb. 800 beavatkozás történt, érdemleges nemi különbségek nélkül.

A stroke prognózisa nőkben. A kezelés hatása

Az USA-ban évente 55 000-rel több nő, mint férfi szenved stroke-ot, a teljes stroke halálozás 60%-a nőkben következik be, aminek feltehető oka a betegség magasabb életkorban, több kísérőbetegség mellett, rosszabb általános állapotban, izoláltabb szociális helyzetben való jelentkezése.

31 prospektív epidemiológiai vizsgálatból 21 magasabb mortalitást jelzett nőkben a stroke-ot követő első 30 nap folyamán, illetve szignifikánsan magasabb volt azoknak a száma, akik önellátásra képtelenné válnak, illetve ápolási otthonba kényszerülnek (GTWG adatbázis). Akár a mRS, akár a Bartel-index jellemezte funkcionális kimenetelt elemezték, az szignifikánsan kedvezőtlenebb volt nőkben 3, 6, és 9 hónappal, illetve egy évvel az agyi károsodást követően egyaránt. Úgy tűnik tehát, hogy mind a halálozást, mind a funkcionális kimenetelt tekintve nagyobb terhet jelent a stroke nőkben, mint férfiakban, s az epidemiológiai tendenciák sem kedvezőek. 1999–2004 között végzett vizsgálat (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) szerint a korábbiakkal ellentétben az 55–65 év közötti asszonyokban a stroke esélye már szignifikánsan meghaladta a férfiakét (OR:2,39), ezzel párhuzamosan a nők részvétele életkorban előbbre tolódik, s 2050-re egyes

becslések szerint a teljes stroke morbiditás 60%-ával várhatóan vezető szerepre tesznek majd szert.

Amint láttuk, a diagnosztika és kezelés is számottevően különbözik a két nemben. Nemcsak a thrombolízis alkalmazásának aránya különbözik, de több metaanalízis interpretációja alapján annak hatékonysága is. A 3 órás időablakú NINDS, valamint az önmagukban sikertelen, hat órás időablakú ECASS II és ATLANTIS vizsgálatok összevont elemzése alapján 90 nappal a stroke kialakulását követően a nők gyakrabban érik el a jó funkcionális kimenetelt jelző módosított Rankin skála 0-1 értéket, mint a férfiak. Ez ugyan szerény abszolút értékű különbségnek felel meg, de jelentőségét erősíti, hogy kezelés nélkül a nők kimenetele (placebo csoport) szignifikánsan, mintegy 20%-kal rosszabb. A CASES vizsgálat nem észlelt jelentős különbséget a két nem között a kilencven nap után mért független életvitelre való képességben, míg a SITS-MOST vizsgálatban az rt-PA kezelt férfiak kilencven napos mortalitása szignifikánsan magasabb volt, mint a nőké. Úgy tűnik, nemcsak a szisztémás, de az intraarteriális thrombolízis is hatékonyabb női nemben, mint férfiakban, – a PROACT-2 tanulmányban az urokináz hatására két órával a kezelést követően magasabb reanalizációs arányt, 90 nap után kétszer gyakoribb jó funkcionális kimenetelt detektáltak. Egy közelmúltban megjelent szisztematikus elemzésben 16 olyan esetsorozat, illetve lízis-regiszter adatainak rendszerezett áttekintését végezték el, amelyekben az akut ischaemias stroke thrombolízisének eredményességében mutatkozó nemi különbségeket is górcső alá vették. A kiválasztott publikációk összesen 12 620 páciens adatait foglalják magukban (a nők aránya 36–53%), s a lízis jelenleg elfogadott irányelvek alapján történő, mindennapi klinikai gyakorlatát tükrözik. Itt is megjelenik a már tárgyalt, jellegzetesnek mondható rizikó-profil különbség a két nem között – a nők a stroke időpontjában idősebbek, körükben gyakoribb a hipertónia és pitvarfibrilláció. Tizenegy vizsgálatban a kedvező kimenetel (90 nap elteltével a módosított Rankin-skála 0-1 értéke), öt a mortalitás (rendszerint ugyancsak három hónapon belül), míg 7 a tünetet okozó vérzések (parenchymás hematóma 2. típusa + NIH stroke skálán mért 4 pontot meghaladó romlás) kialakulásának a nemmel való összefüggését vizsgálta. Egyváltozós statisztikai elemzéssel a kedvező kimenetel csak

a SITS-MOST regiszterben mutatott szignifikáns különbséget a férfiak javára (OR:0,89, $p=0,01$), a többi vizsgálatban nem volt jelentős eltérés a két nem között. Ha azonban a prognózist meghatározó kiindulási jellemzőket is figyelembevevő többváltozós módszert alkalmazzuk, a különbség itt is eltűnik (OR:0,95, $p=0,60$). Többváltozós modellel egyetlen tanulmányban sem volt különbség a mortalitásban, míg a tünetet okozó vérzéseket illetően nem szignifikáns trend volt megfigyelhető a nők javára (OR:0,75, $p=0,07$). A SITS-MOST adatok feltehetően a kezelt betegek 80 évben limitált felső korhatára, mint szelekciós jellemző miatt térnek el a többi publikáció adataitól. A nők körében gyakoribb pitvarfibrilláció, a cardioembolias stroke-ot okozó thrombusok fibrin-gazdagsága, a nők intrakraniális artériáinak kisebb átmérője, ebből adódóan az okkludáló thrombus kisebb tömege, könnyebb oldhatósága, a fibrinolitikus rendszer és inhibitorai nemi különbségei, vagy az ösztrogének neuroprotektív hatása magyarázná a különbséget.

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy a thrombolízis legfontosabb kimeneteli jellemzői nem különböznek számottevően a két nemben. A természetes lefolyás epidemiológiai vizsgálatokból, illetve a randomizált tanulmányok placebo csoportjának adataiból ismerten jelentősebb kedvezőtlenebb nőkben, így ez az eredmény azt jelzi, hogy a kezelés ezt a tendenciát megváltoztatja, biológiai értelemben a lízis nőkben hatékonyabb. Miután a mechanikus revascularisatio hatékonysága az eddigi adatok alapján lényegében egyezik a két nemben, az előbbi megállapítás az embolectomiára is igaz. Ahhoz, hogy ennek a ténynek populációs szinten is számottevő hatása lehessen a betegség kimenetelére, minden erőfeszítést meg kell tenni, hogy a lízis az embolectomia aránya növekedjen nőkben.

Irodalom

1. Ahnstedt H, McCullough LD, Cipolla MJ: The importance of considering sex differences in transitional stroke research *Transl Stroke Res* 2016;7(4):261–273
2. Albers GW: Rationale for Early Intervention in Acute Stroke. *Am J Cardiol* 1997;80:4–10

3. Al-Hussain F, Hussain MS et al.: Does the sex of acute stroke patients influence the effectiveness of rt-PA? *BMC Neurol* 2014;14:60
4. Andersson T, Kuntze Soderquist A et al.: Mechanical thrombectomy as the primary treatment for acute basilar artery occlusion: Experience from 5 years of practice *J Neuroint Surg* 2013;5:221–225
5. Barber PA, Demchuk AM et al.: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355:1670–74
6. Berkheimer OA, Fransen PS et al.: A randomized trial of intraarterial treatment of acute ischemic stroke *NEJM* 2015;372:11–20
7. Bushnell CD: Stroke and the female brain *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(1):22–33
8. Bushnell CD: Stroke in women: Risk and Prevention Throughout the Lifespan *Neurol Clin* 2008;26(4):1161–76
9. Bushnell CD, Hurn P et al.: Advancing the Study of Stroke in Women *Stroke* 2006;37:2387–2399
10. del Zoppo GJ, Higashida RT et al.: PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4–11
11. ESO-Karolinska Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke *ESMINT-ESNR* 2014
12. Hacke W, Kaste M et al. for ECASS-3 Investigators: Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–1329
13. IMS Study Investigators: Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904–11
14. Kaste M: Thrombolysis What More Does It take? *Stroke* 2005;36:200–202
15. Lobo RA: Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):27–31
16. Meseguer E, Mazighi M et al.: Outcomes of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy According to Gender *Stroke* 2009;40:2104–2110
17. Moustafa RR, Baron JC: Pathophysiology of ischemic stroke: insights from imaging and implication for therapy and drug discovery. *Br J Pharmacol* 2008;153 Suppl 1:44–54

18. Muir KW, Buchan A et al.: Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006;5(9):755–68
19. NINDS rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7
20. Perski RW, Turtzo LC et al.: Stroke in women: Disparities and Outcomes *Curr Cardiol Rep* 2010;12(1):6–13
21. Qureshi AI, Kirmani JF et al.: Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes of ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:2115–20
22. Paciaroni M, Caso V et al.: The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol* 2009;61(6):321–30
23. Reeves M, Bhatt A et al.: Sex Difference in the Use of Intravenous rt-PA Thrombolysis Treatment for Acute Ischemic Stroke *Stroke* 2009;40:1743–1749
24. Reza J: Hyperacute Therapy of Ischemic Stroke: Intravenous Thrombolysis. *Tech Vasc Interventional Rad* 2005;8:81–86
25. Rexrode KM: Emerging Risk Factors in Women *Stroke* 2010;41(suppl 1):9–11
26. Sacco RL, Chong JY et al.: Experimental treatments for acute ischemic stroke. *Lancet* 2007;369:331–41
27. Sacco S, Cerone D et al.: Gender and stroke: acute phase treatment and prevention *Functional Neurology* 2009;24(1):45–52
28. Schumacher HC, Bateman BT et al.: Use of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample, 1999 to 2004. *Ann Emerg Med* 2007;50:99–107
29. Viscoli CM, Brass LM et al.: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–1249
30. Vokó Z., Széles Gy. és mtsai: Az agyérbetegségek epidemiológiája Magyarországon az ezredfordulót követően. *LAM* 2008;18(1):31–38
31. Wahlgren N, Ahmed N et al. for SITS-MOST Investigators: Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2008;369:275–82
32. Wahlgren N, Ahmed N et al. for SITS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303–09
33. WHO-HFA Health for All database (HFA-DB). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2009

Az endokrin háztartás megbetegedései – diabetes mellitus II, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, mellékvese

Takács Eszter

Endokrinológiai betegségek és a nők

Egyes endokrin betegségekre jellemző a női dominancia, a döntően reprodukív korban való előfordulás. Az autoimmun betegségek, beleértve az immun pajzsmirigy betegségeket is, jóval gyakoribbak nőkben, mint férfiakban, indulásuk főleg a nemi hormonok szintjének változásához köthetők. Gyakran kezdődnek szülést, vetélést követően, menopauza után a tünetek általában enyhülnek. Háttérben többek között az ösztrogén szerepe valószínűsíthető. Ismert immunmoduláló hatása, mind a celluláris, mind a humorális immunválaszra hat.

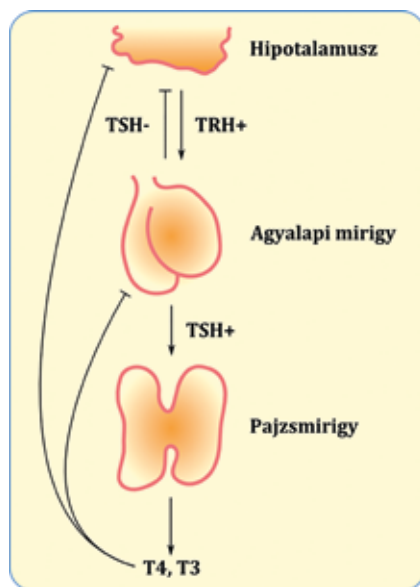
Mikor kerül kapcsolatba az endokrinológussal a nőbeteg? Ha szőrösödik/szörzetét veszti, haja hullik, ha hízik/fogy, ha hangulati élete változik, ha menstruációs cikluszavar, meddőség, habituális vetélés okoz panaszt, vagy graviditás kapcsán fellépő szövődmények esetén.

A következő pár oldalban a nőkben gyakrabban jelentkező pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy és mellékvese betegségekről, ezek vizsgálatáról és kezeléséről lesz szó. Kitérünk a graviditás kapcsán fellépő, ennek megfelelően speciális ellátást igénylő kórállapotokra.

A pajzsmirigyről és vizsgálatáról általában

A pajzsmirigy jódtartalmú hormonokat, – trijodtironint (T3), tiroxint (T4) – termel, amelyek hatással vannak az egész szervezetre, fertilitásra, növekedésre, fejlődésre, kognitív funkciókra, az anyagcserére, a kardiovaszkuláris rendszerre, csontrendszerre.

A pajzsmirigy hormontermelését a hipofízisben termelődő TSH szabályozza, amit a hipotalamuszban termelődő TRH serkent. A T3, T4 mind a TSH-t, mind a TRH-t gátolja. A pajzsmirigy 80%-ban T4-t, 20%-ban T3-t termel. Aktív hormon a T3, amely döntően a pajzsmirigyen kívül T4-ből dejodináció útján alakul át, inaktív hormon a reverz T3. Ezt a folyamatot számos gyógyszer, betegség, hiányállapot befolyásolhatja.



Ha felmerül pajzsmirigy betegség gyanúja, a fizikális vizsgálat után képalkotóként minden betegnél első lépésként **nyaki ultrahang (UH) vizsgálatot** végzünk, amely alkalmas a pajzsmirigy szerkezetének, nagyságának, környezetéhez való viszonyának, nyomási tünetek pl. trachea diszlokációnak, kompresszióknak, kóros nyaki nyirokcsomóknak meg-

télésére, a betegség követésére. *Benignus, vagy malignus göbök elkülönítésében szenzitivitása messze meghaladja a CT/MR-ét.*

Ma már egyre több UH lelet véleményében szerepel a TI-RADS beosztás, ami segítséget nyújt az értékeléséhez, az aspirációs cytológiai vizsgálat (FNAB) indikációjának felállításához, UH-s követéshez. E szerint a benignusnak tűnő göböket követni kell, FNAB végzése nem szükséges.

Pajzsmirigy göbök UH szerinti beosztása (TI-RADS: Thyroid Imaging-Reporting and Data System)

TI-RADS kategóriák

- I. Benignus
- II. Valószínűen benignus
- III. Gyanús
- IV. Valószínűen malignus
- V. Biopsziával igazoltan malignus

A háziorvosi praxisban könnyen hozzáférhető **trachea légsáv/nyelési rtg.**-t kompressziós tünetek esetén csináltatunk. Szcintigráfias **izotóp vizsgálatot** hiperfunkciós, diffúz/göbös strumák, vagy hideg göb tisztázására, ritkán tireoiditisz gyanú, ektópiás pajzsmirigy gyanú, ill differenciált pajzsmirigyrák recidívájának, metasztázisának vizsgálata kapcsán végzünk. **CT/MRI** a környező szervekhez való viszony, retroszternális terjedés megítélésére, malignus pajzsmirigy daganat követésére, staging-re alkalmas. Fontos tudni, hogy a CT sugárterhelést és jódexpozíciót jelent, ez utóbbi adott esetben a differenciált pajzsmirigyrákos beteg radiojód ablációját hosszú időre akadályozhatja. A ritka centrális eredetű hipotireózis/hipertireózis kivizsgálására kontrasztos **hipofízis MRI-t** végzünk. **Gégészeti vizsgálat** rekedtség, rekurrens parézis gyanú, illetve pajzsmirigy műtét előtt rekurrens státusz rögzítésére, megítélésére jön szóba. **Aspirációs citológiát (FNAB)** ultrahang vezérelten, döntően a malignitás, benignitás eldöntésére végzik. Nem biztos, hogy a legnagyobb, a domináns göb kerül vizsgálatra. *Elmondható, hogy az 1 cm. alatti göböt csak indokolt esetben szűrjük, mert általában az 1 cm-nél nagyobb karcinomáknak van klinikai jelentősége.*

A citológusnak a lelet értékelésénél fontos tudni a klinikumot, a szedett gyógyszereket. FNAB álnegatív <5%, álpositív ~ 1%. Leleteken ma már diagnózisban a Bethesda Klasszifikáció szerepel, 2007 óta alkalmazzák.

Pajzsmirigy citológia Bethesda Klasszifikáció (TBS Thyroid Bethesda System)

I. Nem diagnosztikus	Inadekvát mintavétel, sejtszegény, véres Ismétlés javasolt
II. Benignus	Fals negatív: 0–3% követés javaslat
III. Nem meghatározható eredetű atípia / follikuláris lézió	Malignitási arány 5–15%. Ismétlés, újbóli atipusos vélemény esetén opus javasolt
IV. Follikuláris daganat/follikuláris daganat gyanúja	Malignitási arány 15–30%. Műtét javasolt
V. Malignitás gyanúja	Malignitási arány 60–75%. Műtét javasolt
VI. Malignus	Malignitási arány 97–99%. Műtét javasolt

Az utóbbi időben a malignus pajzsmirigy daganatokban több szomatikus onkogén génmutációt/génátrendeződést is leírtak. **Molekuláris genetikai vizsgálat** a citológiai mintából is elvégezhető – jelenleg még csak térítés ellenében. Ez döntően a follikuláris neopláziák/atípiák esetén jelent segítséget, mivel ezekben az elváltozásokban a citológiai vizsgálattal benignitás/malignitás kérdése egyértelműen nem eldönthető. A mutációk jelenléte benignus léziókban előrevetítheti a malignus átalakulás lehetőségét, így segít abban dönteni, hogy melyik „hideg” göb műtéti eltávolítására van feltétlenül szükség.

Általános labor mellett a pajzsmirigy funkció megítélésére a TSH, a szabad T4 (FT4), és T3 (FT3) alkalmas, immun pajzsmirigy betegség gyanúja esetén **autoantitestek**; anti TPO, tireoglobulin elleni antitest (Tg AAT), TSH receptor elleni antitest TSHR-Ab (TRAK) – ami lehet stimuláló, blokkoló, neutrális – végzése jön szóba.

Tumormarkerek közül a tireoglobulint differenciált pajzsmirigyrák elsődleges sebészeti és radiojód ellátása utáni követésre használjuk. A CEA, a kalcitonin medulláris pajzsmirigy rák diagnózisára, valamint követésére alkalmas.

Pajzsmirigy funkció tisztázása

Funkció tisztázására szűrő jelleggel 3. generációs TSH vizsgálatot használunk, mely általában elegendő eutireózis megállapítására. Ha a TSH eltérést mutat, akkor jön szóba a perifériás hormonok vizsgálata. Vannak azonban olyan betegségek, amikor már induláskor is jó, ha a TSH mellett perifériás hormonokat is nézünk, ezek a betegségek azonban jóval ritkábbak. Ilyen a centrális hipotireózis, ami hipofízis/hipotalamusz károsodás/műtét után alakul ki, az igen ritka TSH-t termelő hipofízis tumor, a generalizált/szelektív pajzsmirigy hormon rezisztencia.

A TSH értéke függ a jódeállottságtól, a beteg etnikai hovatartozásától, életkorától, testsúlyától – kövér embereken pl. magasabb –, aktuális élethelyzetétől. Az életkor előrehaladtával *növekszik*.

Pajzsmirigy diszfunkciót igazoló laboratóriumi eltérések

- Hipertireózis: TSH szupprimált, FT4 (normális)/magas, FT3 magas
- Primer hipotireózis: TSH emelkedett, FT4 alacsony, FT3 normális/alacsony
- Szubklinikus formák: TSH szubnormális/szupprimált, vagy emelkedett, perifériás hormonok a normális tartományban
- Centrális hipotireózis: TSH (normális)/ alacsony, perifériás hormonok (normális)/ alacsony
- Centrális hipertireózis: TSH (normális) /magas, perifériás hormonok magasak
- Generalizált pajzsmirigyhormon rezisztencia: TSH normális/magas, FT4 magas és/ vagy FT3 magas

Ha autoimmun pajzsmirigy betegnél jelentősen emelkedett (> 40 mU/l TSH mellett normális tartományban lévő perifériás hormonokat kapunk és a beteg klinikailag nem hipotireotikus, akkor gondolnunk kell a **biológiai inaktív makro TSH** (TSH, anti TSH antitest komplex) lehetőségére. Ekkor a kezelés elkezdésének eldöntésénél, a beteg állapotának követésénél, a klinikum mellett, az FT4 a mérvadó. Tudunk

kell a **non thyroid illness**-ről is, amikor a pajzsmirigy hormonszint változás nem pajzsmirigy, hanem egyéb betegséggel függ össze. Jellemző rá az alacsony FT3 (aktív hormon), a magas reverz T3 (inaktív hormon), az alacsony/normális/magas FT4, a változó, de mindig mérhető TSH. Oka a fokozott szöveti katabolizmus lassulása, energiafelhasználás csökkenése. Alapbetegség gyógyulása után leletek maguktól rendeződnek. Egyes gyógyszerek is befolyásolják a pajzsmirigy hormon szinteket. *Interkurrens betegség kapcsán ezért nem jó pajzsmirigy funkciót nézni.*

Jód szerepe, jódhány

A jód az ivóvízzel, táplálékkal kerül bevitelre. Jódhiány napi 80 µg alatti jódbevitel esetén alakul ki. A jóde látottságot a vizelet jódürítésével lehet mérni. *Magyarország jódhányos terület.*

Jódhiány esetén, ahhoz, hogy elegendő pajzsmirigy hormon képződjön, hogy ne alakuljon ki hipotireózis, fokozódik a TSH termelés, ennek hatására a pajzsmirigy először nő, majd göbösödik. Ha így megfelelő mennyiségű hormont tud termelni, akkor a pajzsmirigy normofunkciós maradhat, ha nem, akkor hipofunkcióssá válhat. *A hormontermelés az aktív hormon, a T3 felé megy el, csökken a T4 szint.* Megelőzés, kezelés megfelelő jódpótlással lehetséges, de ha a nem megfelelő jódpótlás mellett a folyamat évekig-évtizedekig fennáll, akkor a pajzsmirigyben lévő göbök autonómmá, TSH-tól függetlenné válnak. Az ekkor adott jód hipertireózist indukálhat, *ezért nem javasolt 40 éves kor felett göbös struma esetén a jódpótlás bevezetése.* A hormonképzéshez még szelén, réz, cink, vas, A vitamin is szükséges. Jódot egyéb mirigyek is felvesznek, mint pl. például a nyálmirigyek, az emlő.

A **jódhiány** a világon a legelterjedtebb hiánybetegség, a WHO önálló kórképnek tekinti. Egyes adatok szerint 2003-ban 2 milliárd jódhányos ember élt a földön. Jódhiány okozta megbetegedések az endémiás golyva és szövődményei, hipotireózis, endémiás mentális retardáció, csökkent fertilitás, emlő diszplázia, időskori spontán hipertireózis. Jódhiányos területen magas a spontán vetélés, a perinatális/csecsemőhalandóság. *Jó jóde látott területen szignifikánsan kevesebb az emlőrák.*

Mindebből látszik, hogy milyen fontos szerepe van a pajzsmirigy hormonoknak, a jódnak egy nő életében. A zavartalan fejlődéshez, serdüléshez, a petefészek működéséhez, a graviditás létrejöttéhez, megmaradásához, zavartalanságához, a kisbaba megfelelő fejlődéséhez jó pajzsmirigy hormon/jód ellátottság szükséges. Graviditás alatt megnő a jódigény. *Eutireoid állapot mellett is megfelelő jóde látottság kell a magzat fejlődéséhez, különösen az agy fejlődéséhez, ami a 6–24. hét között zajlik. A magzat pajzsmirigye a 12. héten kezd működni, így az idegrendszer fejlődésének korai szakában a magzat a placentán átjutó anyai pajzsmirigy hormonokra/jódra van utalva.* Az agy fejlődéséhez T4-re van szükség, de jódhányban az alkalmazkodás miatt ennek szintje lecsökken, így mérsékelt jódhány esetén is agyfejlődési zavar lép fel, mely csökkent IQ-ban és hyperaktivitás, figyelemzavar szindrómában mutatkozik meg. *Súlyos jódhány hipotireózissal, alacsony T4 szinttel jár, ami az agyban irreverzibilis károsodást, kretenizmust okoz.* Szülés után az anyatejből kapja a kisbaba a jódot, *ezért laktáció alatt is fontos a megfelelő jódpótlás. Nagyon fontos, hogy kellő jóde látottsággal rendelkezzenek a nők nemcsak a várandósság alatt, de már a várandósság tervezése idején is.*

Napi jódszükséglet életkor szerint

- Csecsemők: 90 µg
- Gyermekek 1–11 év: 90–120 µg
- Serdülők és felnőttek: 150 µg
- Graviditás, szoptatás: 200–250 µg

Jódhiány megelőzése jódozott konyhasóval – tengeri só is jódozni kell –, jódpótlással lehetséges. Jódpótlásra 100–200 µg Jodid tbl, vagy Jódacqua gyógyvíz alkalmas, ami 100 µg/mokkáskanál jódot tartalmaz. Javasolt még jódban gazdag ételek fogyasztása, áfonya, algák, tengeri halak, máj. A szelén is fontos a pajzsmirigy szempontjából. Magas szelén tartalmú ételek a tengeri halak, paradíó (brazil dió), a tenger gyümölcsei, grapefruit, gomba, spárga, teljes kiőrlésű gabonák.

Pajzsmirigy betegségek

A mindennapi nyelvhasználatban gyakran alkalmazzuk a struma/ golyva kifejezést, ami megnagyobbodott pajzsmirigyet jelent, nőknél > 18 ml, férfiaknál > 25 ml. Normális pajzsmirigylebeny méretei: hosszúság 4–6 cm, szélesség 1.5–2 cm, vastagság 1–1.5 cm. A jobb lebeny általában > bal lebeny. A struma lehet veleszületett/szerzett, endémiás/sporadikus, diffúz/göbös, benignus/malignus. Kiváltásában jódhiány, infekció, gyógyszer, genetikai eltérés, nyaki irradiáció, autoimmun betegség játszhat szerepet. Funkció szerint lehet normo/ hiper/ hipofunkciós. *A struma a leggyakoribb endokrin betegség Magyarországon.*

A pajzsmirigy betegségek jellegzetes életkori eloszlást mutatnak. Az autoimmun pajzsmirigy betegségek közül serdülő korban a limfocitás juvenilis tireoiditisz, Basedow–Graves kór (BG), graviditás kapcsán, szülés után Basedow–Graves kór, poszt partum tireoiditisz, menopauza környékén Hashimoto tireoiditisz fordul elő. Jódhiányos struma minden életkorban lehet, sporadikus struma indulása inkább felnőtt korra jellemző. Göbös pajzsmirigy betegség is minden életkorban előfordul, az életkorral előfordulása nő. Az autonóm adenoma, malignus pajzsmirigy daganatok szintén az idősebb korra jellemzőek, *de a differenciált pajzsmirigyrák gyakorisága fertilis korú nőkben megemelkedik, ennek hátterében is az ösztrogén szerepe valószínűsíthető.*

Benignus eutireotikus diffúz struma

Lehet endémiás/sporadikus. Az endémiás golyva oka 90%-ban a tartós jódhiány. *Jódhiányos emberek 30–70%-a golyvás. Jódvalószínűleg jól ellátott területeken inkább sporadikus struma alakul ki. Nőkbenl jóval, 6-7-szer gyakoribb.* A megnagyobbodott pajzsmirigy méretétől függően okozhat **panaszt**. Lehet, hogy csak kozmetikai problémát, vagy nyaki diszkomfort érzést, de ha nagyobb, nyomási tünetként nyelési panaszt, fulladást is okozhat.

Kivizsgálás során diffúzan megnagyobbodott, nyelésre kitérő strumát találunk, UH is ennek megfelelő, funkció kapcsán *TSH normális, FT3/FT4 aránya az FT3 felé tolódik.*

Kezelés konzervatív, vagy ha a struma szubsztornálisan is leterjed és nyomási tünetet is okoz, akkor *sebészi*, vagy ennek kontraindikációja esetén struma méretének csökkentésére *radiojód terápia*. A konzervatív kezelés jódhiányos diffúz struma esetében 40 év alatt, ha a struma nem nagy, jódpótlásból áll. Ha a struma nagy, de nem igényel még definitív ellátást, akkor a jód mellé TSH szuppressziós céllal minimum egy évig levothyroxin (T4) is adható. Nem jódhiányos diffúz strumát T4-el kezelünk, ilyenkor TSH-t szubnormális szinten kell tartani, de ne legyen 0.1 mU/l alatt. *Konzervatív kezelés mellett pajzsmirigy mérete egy év alatt 30%-kal is csökkenhet, ha nem, akkor T4 további adásának nincs értelme. 40 éves kor felett nem ajánlott a Jód, 60 éves kor felett a T4 kezelés.* Mind az endémiás, mind a sporadikus strumák idővel göbösödnek, ekkor jód/T4 kezelés már nem jön szóba.

Prognózist, a jódhiányos struma lefolyását a jódellátottság határozza meg. Ha a jódpótlás biztosított, akkor jó a prognózis. Kezeletlen esetekben struma növekedése/ göbösödése, autonómia kialakulása várható.

Göbös struma

A pajzsmirigyben tapintható és látható göb/göbök gyakorisága 4–8%, az életkorral nő. UH-al a lakosság közel 50%-nál találnak göböt. Nőkben gyakoribb, nő: ffi arány 5:1. Lehet szolid, vagy többgöbös, úgynevezett multinoduláris struma. Többségében nem működő, hideg göbökről van szó, de lehet működő meleg göbös, vagy vegyesgöbös is, amikor a pajzsmirigy hideg/meleg/forró-túlműködő- göböket tartalmaz.

Panasz, tünet a struma méretétől, funkciójától függ. Lehet, hogy nem is okoz panaszt, legtöbbször egyéb okból végzett nyaki UH, pl. CDS,



Multinodularis euthyreoid strum

vagy CT/MRI kapcsán véletlenszerűen kerül felismerésre. *Ezekben az esetekben is el kell végezni a célzott pajzsmirigy UH vizsgálatot.*

Kivizsgálás során göbös strumánál elsődleges cél a göb/göbök természetének, nagyságának, dignitásának tisztázása. Tudnunk kell, hogy van-e malignus folyamatra hajlamosító tényező, szed-e pajzsmirigyre ható gyógyszert. Megnézzük, hogy milyen a pajzsmirigy tapintása, ha göbös, nyelésre kitér-e? Lehet-e nyaki nyirokcsomót tapintani? Ha a klinikum, nyaki UH alapján malignitás gyanúja felmerül, akkor UH vezérelt FNAB végzése indokolt. Hiperfunkció esetén toxicus adenoma tisztázására, valamint szükség szerint hideg göb tisztázására szcintigráfiát végzünk, autoimmun betegség gyanúja esetén antitesteket, szubakut tireoiditisz gyanú esetén gyulladásos markereket nézünk.

Kezelés mikéntje a panaszoktól, a göbös struma méretétől, okától, dignitástól, a funkciótól függ. Ha a struma nyomási tünetet nem okoz, benignus, eutireoid, akkor fél-egy év múlva végzünk nyaki UH kontrollt, aminek kapcsán a göb/göbök növekedésének intenzitását nézzük. A jóindulatú göbök lassan nőnek, 2 év alatt átlag 15%-kal, közben bennük cisztikus degenerációk, vérzés, meszesedés alakulhat ki. A göb volumenének legalább 50%-os, vagy átmérőjének legalább 20%-os növekedése esetén jön szóba kontroll FNAB végzése. Ha ekkor is benignus eltérést találunk, akkor 3-5 év múlva javasolt nyaki UH kontroll végzése. Ha a struma nyomási tünetet okoz, akkor műtét, ha műtét kontraindikált, akkor benignus eutireoid göbös struma esetében is szóba jön radiojód terápia végzése. Újabban megfelelő indikációval benignus szolid göbök kezelésében minimál invazív beavatkozásokat, radiofrekvenciás ablációt (RAF), valamint visszatelődő > 4 cm cisztánál perkután alkoholos szkleroterápiát (PEI) is végeznek. Hiperfunkciós benignus göbös strumánál radiojód terápia/műtét, malignitás gyanú esetén műtét végzése javasolt. *A betegek ellenőrzését, gondozását családorvos/endokrinológus közösen végzi.*

A pajzsmirigy rosszindulatú betegségei

A pajzsmirigy rosszindulatú betegsége a leggyakoribb endokrin malignus daganat (2%). *Incidencia 8/100 000. Nő: férfi arány 2-3:1. 80-90%*

a differenciált pajzsmirigyrák (DTC), papilláris, follikuláris. 1-3% az anaplasztikus rák, 4-5% medulláris karcinoma. Egyéb: szarkóma, limfóma, metasztázisok. Daganatonként eltérő a kezelés és a prognózis.

Mikor, kinél gondoljunk rá? Nyomási tünetek megléte – rekedtség, nyelési zavar, fulladás –, tömött, kemény, tapintatú, esetleg a környezet-hez fixált, növekvő tendenciát mutató szolid göb, megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók esetén. Ha Basedow strumában hideg göböt, Hashimoto tireoiditiszben szoliter körülírt képletet találunk. Ha az anamnézisben nyaki irradiáció – papilláris karcinóma rizikót fokozza –, ha a családi anamnézisben medulláris karcinómával járó MEN2 szindrómára, vagy papillaris karcinómával járó familiáris kórképre utaló betegségek szerepelnek. (Gardner szindróma, Cowden-betegség). *Fokozott kockázat a 20 év alatti, 65 év feletti életkor és a férfi nem.*

Kivizsgálás pajzsmirigy funkció, UH, szükség szerint. szcintigráfia, gyanújel esetén FNAB.

UH-on malignitásra gyanús jelek

- Hipodenzitás, mikrokalcifikáció, centrális vaszkularizáció
- Szolid göb, ha > 3 cm, Dopplerrel göbben fokozott áramlás
- Szolid komponenst tartalmazó ciszta
- Szabálytalan kontur, halo jel hiánya, vagy inkomplett halo a göb körül
- Ovális alakú göb, nagyobb magassági, mint szélességi átmérő
- Göb dokumentált növekedése, ha áttöri a pajzsmirigy határát
- Patológias nyirokcsomó jelenléte

Önmagában egyik jel sem specifikus! Minél több jel látható egyszerre, annál nagyobb a malignitás lehetősége. *Szoliter göbök 5%-a malignus, de tudnunk kell, hogy multinoduláris göbös struma esetén a karcinóma rizikó a betegre vonatkoztatva ugyanakkora, mint szoliter göb esetén* A pajzsmirigyrák a hideg göbök 3-10%-át teszik ki, ezek 90%-a jól differenciált karcinóma. Forró göb ritkán malignus.

A pajzsmirigyrák kivizsgálása, kezelés mikéntjének eldöntése, gondozása multidiszciplináris feladat. Differenciált pajzsmirigyrák kezelésében műtét

mellett, kockázati státustól függően radiojód ablációt, T4 szubsztitúciós/szuppressziós kezelést végezhetünk. Követés UH-al, szükség szerint, egyéb képalkotóval, radiojód abláció után tireoglobulinnal is történik. Radiojód-refrakter esetekben onkoterápiát adunk. Prognózis az I.-II. stádiumban jó, a 10 éves túlélés 90-98%. Medulláris pajzsmirigyrák esetén műtétet követően T4 szubsztitúciós kezelést, szükség szerint onkoterápiát adunk. Fontos a követés kalcitonin ellenőrzéssel, képalkotókkal. A prognózis TNM stádium, kalcitonin szint, életkor/nem függő. Anaplasztikus rák minden kezelés ellenére 1 éven belül 100%-ban halálhoz vezet.

Graviditás és diffúz/göbös struma

Várandósságban mind a diffúz, mind a göbös struma gyakori elváltozás, gyakorisága szoros összefüggést mutat a jóddhiánnyal. Graviditás alatt új göbök is gyakrabban képződnek és a meglévők is növekednek. *Endokrinológus feladata annak eldöntése, hogy elegendő-e csak a követés, vagy UH vezérelt FNAB-t is végeztet.* Várandósság elején diagnosztizált differenciált pajzsmirigyrák műtete a szülés utánra halasztható, de szükség esetén a második trimeszterben elvégezhető. Medulláris és anaplasztikus rák esetén az anya érdeke az elsődleges, műtét végzése javasolt. Posztoperatív szakban megfelelő pajzsmirigy hormonpótlás és szérum kalcium szint ellenőrzés szükséges.

Hipotireózis (primer/ szekunder)

Hipotireózisra jellemző a szövetek csökkent pajzsmirigyhormon ellátottsága. Lehet veleszületett/szerzett, pajzsmirigy betegség következtében kialakuló primer, vagy hipofízis/hipotalamikus eredetű, ekkor szekunder /tercier. Hipotireózis tüneteivel járhat a dominánsan örökölődő, nagyon ritka generalizált pajzsmirigy hormon rezisztencia is.

Hipotireózis lehet manifeszt, vagy szubklinikus.

Gyakoriságát (1-3%), mely az életkorral nő, befolyásolja a terület jóddellátottsága, valamint az, hogy az adott helyen mit tekintenek a TSH normális felső határnak. A szubklinikus forma gyakoribb (1.3-17.5%). Nő: férfi arány 10:1. Primer hipotireózis gyakoribb, mint a szekunder.

(1:1000). Tünetek lassan alakulnak ki, kivéve műtét, vagy radiojód kezelés után, éppen ezért az ablatív terápiát kivéve a hormonpótlást is csak fokozatosan szabad felépíteni.

Primer hipotireózis okai: jóddhiány, tireoiditiszek, pajzsmirigy ablatív terápia, külső nyaki irradiáció, gyógyszerek, pl. tireosztatikumok, jódd, jóddtartalmú amiodaron, biológiai és immunmoduláns szerek, pl. tirozin kináz gátlók, alfa interferon, interleukin-2, anti CTL4 szerek. A gyógyszerek a tireosztatikumokat kivéve leginkább autoimmun tireoiditist előidézve okoznak hiper/hipotireózist. Szekunder hipotireózist döntően a hipofízis károsodása, ritkán gyulladása okozza. Utóbbi kiváltásában infekció okozta gyulladások mellett ritkán autoimmun betegség, valamint pajzsmirigyhez hasonlóan gyógyszer, pl. interferon, anti CTL4 indukálta autoimmun folyamatok állnak.

Általános **tünetek**: fáradékonyság, hideg intolerancia, kognitív funkciók romlása, depresszió, obstipáció, rekedtség, artralgia, proximális izomgyengeséggel járó miopátia. *Mérsékelt, átlagosan 10%-s súlygyarapodás, amit a zsírszövet növekedése, só- és vízretenció okoz.* Alvási apnoe. Mindkét nemből csökkent fertilitás/libidó, nőknél cikluszavar, férfiakban erektilis diszfunkció. Kardiovaszkuláris tünetek, mint bradikardia, perikardiális folyadék, diastolés hipertónia, mixodémás kardiomiopátia, szívelégtelenség, EKG-n low voltage.

Jellegzetes a beteg megjelenése, száraz, hámló, sápadt, sárgás mixodémás bőr, amit a kötőszöveti alapállomány víztartalmának a megszáporodása okoz, ami a szem körül a legfeltűnőbb, pozitív Hertoge tünet - szemöldök laterális része kihullik - töredezett köröm, diffúz alopecia. Lehet ekzéma, urtikária.

Idősebb korban a tünetek enyhébbek, nem specifikusak, gyakran az öregedéssel tartják összefüggőnek.

A **diagnózis** hátterét is illetően a klinikum, a pajzsmirigy funkció, a pajzsmirigy autoantitestek, az általános laborvizsgálat, nyaki UH segít. Ha klinikai tünetet nem mutató betegnél kapunk magasabb TSH értéket, akkor célszerű a vizsgálatot FT4-el, sz.sz.autoantitestekkel, nyaki UH-al kiegészítve 2-3 hónap múlva megismételni. *Egészséges populációt nézve azt találták, hogy TSH felső határa 20-29 éves korosztálynál 3.5 mU/l, 50-59 évesnél 4.5 mU/l, 80 év felett 7,5 mU/l.*

Jellemző laboreltérések; primer hipotireóizist mutató pajzsmirigy in vitro lelet, autoimmun betegségben emelkedett antitestek, bár az *autoimmun pajzsmirigy betegségek 10%-ban az antitestek lehetnek negatívak is*, a betegek csaknem negyedében anémia fordul elő, amely lehet normo-mikro- vagy makrociter. Aklorhidria is kialakulhat, a vasszívódása is gátolt lehet, de súlyos vashiány esetén főleg az autoimmun pajzsmirigy beteg esetében cöliákia, krónikus atrófiás gasztritisz, makrociter anémia esetén anémia pernicioza irányában való vizsgálat javasolt (*Ti-reogasztrikus szindróma*). Lehet mérsékeltén fokozott vérzékenység, aterogén lipidprofil, hiponatrémia, SIADH, CK emelkedettség. Cukorbetegség esetén hipoglikémia előfordulása gyakoribb lehet. TRH emelkedés miatt a prolaktin nő.

Mixödémás kómára akkor gondolunk, ha kifejezett hipotireotikus tünetek mellett szoporózus állapot, hipotermia, hiponatrémia, hipoxia, acidózis, hiperkapnia észlelhető. Mortalitás > 50%, **ITO-s ellátást igényel.**

Kezelést, a fiatal fertilis korú embereket és gravidákat kivéve, akikben 2.5 mU/l a TSH felső határa, *antitest negativitás esetén általában > 10 mU/l TSH érték esetén ajánlott elkezdeni.* Standard terápia napi egyszeri levotiroxin (T4). A dózis életkortól, testtömegtől, aktuális élethelyzettől, nemtől függ. Teljes napi igény: 1.5–2.0 µg/kg/nap. Igen ritkán lehet szükség kombinált T4/T3 kezelésre, mely Magyarországon nem törzskönyveztet. *Fiatalembernél cél az eutireoid állapot elérése, tüneti és hormonális eutireózis.* Kezdő adag a várható dózis fele, fokozatos emelés 2–4 hetente 25 µg-al. *Idős, szívbeteg, súlyosan hipotireotikus beteg esetében cél a tünetek elviselhető szintre csökkentése kardiális mellékhatás nélkül.* Idős > 65 éves betegek T4 igénye 15–20%-kal kevesebb, mint a fiataloké. Kezdő adag 12.5–25 µg, fokozatos emelés 4–6 hetente 25 µg-al.

Fontos! Hipotireózis és ISZB egyidejű fennállása esetén a hipotireózis elfedheti az ISZB-s tüneteket, mert ekkor csökken a szívizom oxigén igénye. T4 pótlás beállítása ilyen esetekben mellkasi panaszokat okozhat. Ha anginás panaszok jelentkeznek, akkor a T4 dózist csökkenteni kell, majd fokozatosan ismét lehet emelni. Ha T4 terápia beállítása előtt anginás panasz van, akkor terápia megkezdése előtt koronária intervenciót kell végezni. Súlyos hipotireózis esetén stressz szituációban relatív

mellékvesekéreg elégtelenség van, ezért is kell fokozatosan a levotiroxin terápiát felépíteni. Párhuzamosan fennálló mellékvesekéreg elégtelenség és hipotireózis esetén először a mellékvesekéreg hormonpótlást kell beállítani. Ha a kezelő orvos bizonytalan, akkor adjon T4 mellé hidrokortizont is. Kezeletlen hipotireotikus betegben a sztatin kezelés indukálta miopátia esélye jelentősen nő, ne adjunk sztatin, csak eutireoid állapotban.

Legtöbb T4 tartalmú gyógyszert rossz felszívódása miatt reggel éhgyomorra kevés vízzel, egyéb gyógyszertől elkülönítve kell bevenni, az étkezéssel ezt követően legalább fél órát kell várni, de lehet étkezés után két órával is, vagy vacsora után 2 órával, lefekvés előtt is bevenni a gyógyszert. Ma már hozzáférhető jobban felszívódó készítmény is, hazánkban szoft gél, külföldön oldat formájában is. (100 µg. LT4 /5 ml). Ezekre pl. enterális táplálás, atrófiás gasztritisz, idős betegek esetében lehet szükség. *Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy a levotiroxin jó étvágyat csinál, hízhat tőle. A különböző gyári készítmények T4 tartalmának biohasznosulása eltérő lehet, ezért lehetőség szerint a beteg mindig ugyanazt a gyógyszert szedje.*

Terápia ellenőrzése primer hipotireózisban a TSH mérésével történik, amelynek értéke dózismódosítás után legkorábban 4–6 hét múlva informatív, ennyi idő kell az új egyensúly beállításához. Optimális TSH fiatal korban 0.5–2.5 mU/l, 70–80 év felett felső normális tartomány, vagy 4–6 mU/l érték. *Centrális hipotireózis esetén ellenőrzéshez FT4 szint szükséges,* amit a közép/felsőbb tartományban ajánlott tartani, idős korban inkább alsó/közép tartományban. Ha TSH/FT4 megfelelő tartományba került, akkor általában elég az ellenőrzés klinikumtól függően fél/egy évente. Hormonpótlás megkezdését követően a tünetek fokozatosan csökkenni, a diurézis fokozódik, megszűnik az obstipáció, javul a pszichomotoros aktivitás és a rekedtség. Legkésebb az izületi fájdalmak, izomtünetek, bőrelváltozások szűnnek meg. A kezelés hálás feladat. *Kerüljük a túl/alulkezelést. A túlkezelés iatrogen szubklinikus hipertireóizist okoz, ami főleg az idősekben fokozott pitvarfibrilláció, oszteoporózis kockázatot jelent, illetve fokozza a „frailty” szindróma, a korral összefüggő sokszervi hanyatlás kialakulásának kockázatát. Erre az állapotra jellemző a fiziológiai tartalék elvesztése, a fokozott egyéni sérülékenység /*



függőség/mortalitás. Legfőbb komponense a szarkopénia, az izomerő, izomtömeg progresszív csökkenése.

Prognózis: A betegség hosszú távú szövődményeit illetően a kardiovaszkuláris rendszer érintettsége a meghatározó. Tartós hipotireózisban az ateroszklerózis kockázata jelentősen fokozódik

Szubklinikus hipotireózis enyhébb esetében TSH 4.5–9.9 mU/l, súlyosabb esetben TSH > 10.0 mU/l. Protrombotikus, aterogén állapot, ISZB, szívelégtelenség kockázatát növeli. *Ez a hatás TSH > 7.0 mU/l felett kezd megnyilvánulni és TSH > 10 mU/l fölött biztosan kimutatható.* Kit kezeljünk? Egyéni elbírálás szükséges, de antitest pozitív fertilis korú embereket, meddőket, gravidákat, középkorú és 65 év alatti fokozott kardiovaszkuláris kockázatú embereket, depressziósokat, 1 tip. diabetes mellitusban, egyéb autoimmun betegségben, lipidanyagcsere zavarban szenvedőket *enyhe szubklinikus hipotireózisban is kezeljünk.* Pszichiátriai betegek egy részénél a kezelés javíthat a mentális státuson. 65 év felett az enyhe szubklinikus hipotireózis hatása a kardiovaszkuláris eseményekre gyengébb és a hatás az életkor növekedésével egyre kisebb és a legidősebb öregeknél gyakorlatilag eltűnik. 65–70 év között a súlyosabb szubklinikus hipotireózis növekvő arányú szívelégtelenséggel járhat, koronária események száma is nő, *azonban a levotiroxin kedvező hatása az ismert rizikó faktorokra életkortól függő, és úgy tűnik, hogy az idősokban a középkorúakhoz képest kevésbé kifejezett ez a hatás. Fontos tudni, hogy a kicsit magasabb, 0.5–4.5 mU/l fölötti TSH-val élő idős emberek bizonyítottan jobb életminőséggel és hosszabb ideig élnek.* A 65 év feletti korosztály kezelésének eldöntésénél mindezek figyelembe vétele mellett a komorbiditások, pajzsmirigy autoantitestek, kardiális státus mellett figyelembe kell azt is venni, hogy fit, vagy „frailty” szindrómában szenvedőről van-e szó. Elesett, „frailty” szindrómában szenvedő idős

betegnél csak súlyosabb szubklinikus hipotireózis, antitest pozitivitás, szívelégtelenség esetén jön szóba T4 kezelés mérlegelése.

Mindezeket figyelembe véve primer hipotireózis, szubklinikus hipotireózis okának tisztázása, utóbbi kezelésének eldöntése endokrinológus feladata. A beteg ellenőrzése családorvosi kompetencia.

A leggyakoribb hipotireózist okozó pajzsmirigy betegség a **krónikus limfocitás Hashimoto tireoiditisz**. A **tireoidiszekre** általában jellemző a többnyire a pajzsmirigy egészét, ritkán kisebb részét érintő gyulladás, a pajzsmirigy alacsony izotóp felvétele, echoszegény UH-s kép. A betegség fázisától függően járhat hiper/eu/vagy hipotireózissal. A hipertireózis általában átmeneti, a pajzsmirigy gyulladás okozta destrukciója, az ezzel kapcsolatos hormon kiszabadulás okozza, tireosztatikum adását nem igényli, kivéve a Hashimoto tireoiditisz hosszan elhúzódó hipertireotikus fázisát. Akut, szubakut és krónikus tireoiditist különíthetünk el.

A **krónikus Hashimoto tireoiditisz** a pajzsmirigy szervspecifikus autoimmun betegsége, minden életkorban előfordul, *de a leggyakoribb 50–60 életévben, nő: férfi arány 10:1, nők közötti prevalencia 2–7%.* Háttérben genetikai okok, családon belüli halmozódás ismert. Kiváltásában fokozott jódbevitel, stressz, vírus infekció, gyógyszerek is szerepet játszhatnak. Rizikótényező a graviditás és az azt követő időszak, az antitest pozitivitás. *Antitest pozitív nőkben 50 éves kor felett előfordulása 40% körüli.* Társulhat egyéb szervspecifikus és szisztémás autoimmun betegséggel. (Autoimmun Poliglanduláris szindróma 1.2.3.) Jóddal jól ellátott területen az anti TPO pozitivitás, Hashimoto tireoiditisz, hipotireózis gyakoribb. **Primer atrófiás forma, itt a fibrózis dominál, és strumával járó, göbös/nem göbös forma ismert.** Tünetek általában hipertireózissal, nyaki diszkomfort érzéssel indulnak, mely aktív szak hónapokig, de akár évekig is eltarthat, majd inaktív, eutireoid időszakot követően a betegség ismét fellángolhat. Mindez évek alatt a mirigyálmány teljes pusztulásához, hipotireózis kialakulásához vezethet. Az atrófiás formában klinikailag aktív időszakok nélkül alakul ki a tartós hipotireózis. Graviditás alatt a krónikus limfocitás tireoiditisz javul, az antitest titer csökken, majd szülés után poszt partum tireoiditisként fellángol.

Diagnózist pajzsmirigy funkció mérésével, UH-al, antitestek kimutatásával állítjuk fel. UH-n megnagyobbodott, egyenetlen konturú lebenyek ábrázolódnak, rosszul körülhatárolt, echoszegény területekkel, szeptumokkal, fokozott vaszkularizációval. Krónikus betegségben a lebenyek megkisebbednek. Pajzsmirigy autoantitestek, anti TPO, Tg AAT, de TSHR-Ab (TRAK) is lehet emelkedett. *Basedow-Graves kórtól gyakran nehéz elkülöníteni, ebben is lehet anti TPO, Tg AAT pozitivitás.*

Kezelés hiperfunkció esetén béta blokkoló és klinikumtól függően tireosztatikum. Levotiroxin nagy struma esetén eutireoid állapotban is elkezdendő, szubklinikus hipotireózis, hipotireózis esetén mindenképpen javasolt adása. Nyomásérzékenység, struma gyors növekedése esetén rövid ideig szteroid adása is szóba jön. Szelén (100–200 ug) az antitest titert csökkenti, hosszútávú hatása még nem ismert. D vitamin pótlás kedvező lehet. Újabban szubklinikus hipotireózisban szelén és mio-inozitol együttes adásánál látnak kedvező hatást. *Eutireoid, tünetmentes betegnél önmagában az antitest pozitivitás nem igényel T4 kezelést.*

Juvenil limfocitás tireoiditisz a Hashimoto-tireoiditisz gyermek- és fiatalkori változatának tekinthető. Jellemző, hogy az esetek egy részében a betegség viszonylag hamar, spontán kialszik, „self limiting” jellegű.

Riedel struma a Hashimoto tireoiditisz fibrotizáló variánsa. IgG4-nek tulajdonítanak patogenetikai szerepet. Karcinomától kell elkülöníteni. Terápia szteroid, tartós hipotireózis miatt T4 pótlás.

A **Hashimoto encefalopátia**, vagy szeroid dependens encefalopátia, a Hashimoto tireoiditisz egy ritka szövődménye. *Prevalencia 2/100 000, nő: ffi arány 4:1. Gyermekeknél is előfordul.* Jellemző rá a kognitív funkciózavar mellett még egy tünet jelenléte, ami lehet zavartság, delirózus állapot, terápia rezisztens epileptiform görcsök, demencia, tranziens afázia, mioklonus, fokális neurológiai deficit. Lehet akut, sztrók szerűen kezdődő, vagy lassan progrediáló forma. Diagnózis a klinikum, pajzsmirigy autoantitest pozitivitás, szteroidra javulás alapján állítható fel. EEG, képalkotók nem mutatnak specifikus eltérést. Kezelés nélkül irreverzibilis demencia, kóma, halál lép fel. *Gyermekeknél gondoljunk rá progresszív iskolai teljesítmény romlása esetén.*

A Hashimoto tireoiditisz időnként mérsékelt nyaki fájdalommal indul. Könnyen el lehet különíteni a **fájdalmas, szubakut (De Quervain)**

tireoiditisztől. Utóbbi vírus fertőzést követően alakul ki, gyakran magas lázzal, magas gyulladásos paraméterekkel jár, antitest eltérés nem kíséri. Lefolyásában relapszus is előfordulhat. Terápia NSAID/szteroid. Tartós hipotireózis kialakulása ritka.

Gyógyszer okozta hipotireózisban, ha tireosztatikum, jódot okozza, azok elhagyását követően jön szóba szükség szerinti. T4 terápia beállítása. Biológiai és immunmoduláns terápiák, amiodaron esetében általában ezen gyógyszerek folytatása mellett kell T4 terápiát beállítani.

Hipertireózis, tireotoxikózis

Hipertireózist a pajzsmirigy hormonok keringő és szöveti szintjének tartós emelkedettsége okozza. *Manifeszt hipertireózis incidencia 30/100 000, szubklinikus hipertireózis ennek többszöröse, a kettő együttes prevalenciája meghaladja az 1%-t.*

Oka a pajzsmirigy egészének, vagy egyes területének fokozott hormontermelése, vagy tireoiditisz miatt kialakult pajzsmirigy destrukció következtében fellépő hormonkiáramlás, vagy pajzsmirigy hormonok/jód túladagolása. Lehet manifeszt, vagy szubklinikus.

Manifeszt hipertireózisban a panaszok/tünetek nagy részét a fokozott szimpatikotónia okozza. Jellemző a meleg nyirkos bőr, tremor, meleg intolerancia, jó étvágy mellett jelentkező fogyás, ritkán hízás, hasmenés, agitáltság, időnként pszichotikus állapot, alvászavar. Kardiovaszkuláris tünetek, mint tachikardia, szisztolés hipertónia, 10–20%-ban pitvarfibrilláció, tireotoxikus kardiomiopátia, szívelégtelenség, pulmonális hipertónia. ISZB-s betegnél angina, miokardiális infarktusz. Szemtünetek, pl. Gräfe tünet. Hajhullás, törékenyebb csontok. Nőknél mentstruációs zavar, csökkent fertilitás, férfiaknál erektilis diszfunkció, ginekomasztia, immun hipertireózis szindrómában endokrin orbitopátia, pretibiális mixödéma, döntően a férfiaknál proximális izmokra lokalizálódó miopátia jelentkezhet. A pajzsmirigy lehet diffúzan nagyobb, vagy göbös, szubakut tireoiditisz esetén fájdalmas, érzékeny.

Tireotoxikus krízis esetén súlyos hipertireózis tünetei mellett súlyos szívelégtelenség, hányás, hasmenés, dehidráció, láz, ikterus, agitáltság, zavartság, delírium, kóma jelentkezik, mely ITO-s ellátást igényel.

Időskorban a tünetek általában monoszimptomásak, inkább kardiális tünetek, vagy kognitív funkció zavar, zavartság, vagy gasztrointesztinális tünetek jelentkeznek, vagy a betegek 1/3-ban a betegség apátiás formában zajlik, mely kognitív funkció zavarból, étvágytalanságból, indítékszegénységből áll. Idős korban mind a manifest, mind a szubklinikus hipertireózisban fokozott a „frailty” szindróma kialakulásának kockázata.

Szubklinikus hipertireózis; enyhébb forma (Grade 1), ha TSH 0.1–0.4 mU/l, vagyis szubnormális, spontán is rendeződhet. Súlyosabb forma (Grade 2), ha TSH <0.1 mU/l, vagyis szupprimált, gyakrabban megy át manifest tireotoxikózisba. Diasztólés funkciózavar, pitvarfibrilláció előfordulása 2–3-szoros az eutireoid beteghez viszonyítva. Gyakoribb a szívelégtelenség. Osteoporózis kockázata főleg posztmenopauzás nőkben háromszorosra nő.

Hipertireózis, szubklinikus hipertireózis okai az immun pajzsmirigy betegségek, mint Basedow-Graves kór, Hashimoto tireoiditisz, egyéb tireoiditisz hiperes fázisa, szoliter/multiplex autonómia, másnéven toxikus göbös struma, jód/gyógyszer indukálta hipertireózis.

Basedow Graves kór (BG) jó jódekkészletű területen a leggyakoribb ok. *Nőkben ötször gyakoribb. Incidencia 5–10/100 000. Leggyakoribb 20–40 éves kor között.* Háttérben genetikai tényezők, családi halmozódás, infekció, stressz, dohányzás, jódtartalmú szerek, graviditás állhat. Szülés, vetélést követő néhány hónap múlva jelentkezik. TSH receptor ellen termelődő antitest (TSHR-Ab) okozza, mely a receptorhoz kötődve hipertireózist, gyakran strumát, esetenként endokrin orbitopátiát, pre-



tibiális mixodémát okoz. BG-s beteg 50%-ban észlelünk Merseburgi triádst: struma, exoftalmusz, tachicardia.

Diagnózist a klinikum, primer hipertireózist mutató pajzsmirigy funkció, emelkedett a TRAK (TSHR-Ab) képkalkotók alapján állítjuk fel. UH-n pajzsmirigy normális/nagyobb, inhomogén, echoszegény, fokozott vaskularizációjú, erekben fokozott az áramlás. Izotóp vizsgálat fokozott, diffúz a felvételt mutat. Laboratóriumi leletkeben lehet májenzim emelkedés, Kocher féle vérkép, – leukopénia, relatív limfocitózis –, hiperkalcémia, normokróm anémia, alacsony összkoleszterin, hiperglikémia.

Endokrin orbitopátia a hipertireózissal egyidőben, de azt megelőzően, vagy később is felléphet. *Nőkben 2–3-szor gyakoribb.* Súlyos EOP-ban kornea fekély, nervusz optikus károsodás alakulhat ki, mely kezelés nélkül vaksághoz is vezethet. *Dohányzás a folyamatot jelentősen rontja, a tiazolidin típusú antidiabetikumok is gyorsan rosszabbodáshoz vezetnek. Aktív és inaktív fázisból álló betegség.* Kezelés endokrinológus, neurooftalmológus, radiológus együttes feladata. *EOP szempontból eutireoid állapot elérése a legfontosabb, alacsony, normális TSH elérése a cél, jatrogén hipotireózis az állapotot jelentősen ronthatja.* Enyhe EOP-ban műkönnny mellett szelén, pentoxifillin kedvező hatású, mérsékelt súlyos/súlyos EOP-ban immunszuppresszív kezelés, szükség esetén. retrobulbáris irradiáció, orbita dekompressziós műtét, inaktív stádiumban szükség szerint szemizom korrekciós műtét jön szóba. Prognózis annál jobb, minél korábban kezeljük. Exoftalmus mértéke csökken, de nem tér vissza a betegséget megelőző értékre.

Toxikus göbös struma az életkor előrehaladtával nő, 40 év felett gyakoribb, de minden életkorban előfordul. *Becsült incidencia: 100/1 000 000/év.*



Tc-99 m pertechentáttal készült pajzsmirigy scintigráfián jobb oldali decompenzált autonóm adenoma

Tc-99 m pertechentáttal készült pajzsmirigy scintigráfián vegyes göbös struma, jobb lebeny isthmus határán egy autonóm göböl

Nőkben gyakoribb. Sokszor a pitvarfibrilláció az egyetlen tünet. Oka a pajzsmirigy sejtek fokális hiperpláziájának következtében kialakuló autonóm göb/vagy göbök. Ha ezt a TSH-tól függő pajzsmirigy terület csökkent működésével ellensúlyozni tudja, addig kompenzálta a betegség, ha nem, akkor dekompenzálta. Ekkor típusos tireotoxikózis alakul ki. Izotópon fokozott dúsítású göb/göbök. Toxikus göbök az idő haladtával az eutireotikus göbös strumában is kialakulnak.

Hipertireózis kezelése

Lehet gyógyszeres, sebészi, radiojód, toxicus adenománál újabban minimál invazív beavatkozás (RFA)

Basedow-Graves kórban kis/közepes struma, fiatal beteg, jó compliance esetében általában tireosztatikum az első terápia, recidíva esetén jön szóba radiojód terápia. Idős beteg, műtéti kontraindikáció, rossz compliance, gyógyszer allergia esetén sz.sz.tireosztatikus előkezelést követően radiojód a választás.

Szoliter, vagy multiplex autonom/toxikus adenoma esetén átmenetileg, vagy súlyos hipertireózisban jön szóba tireosztatikum adása, majd kis/ közepes struma esetén, valamint ha a beteg a közeljövőben nem kíván graviditást vállalni radiojód a definitív terápia. Szoliter toxikus adenománál újabban RFA-t is alkalmaznak.

Ha a struma közepes, vagy nagy, szignifikáns kompresszió és vagy/ diszlokáció esetén mindkét kórképben **műtét** a definitív terápia. Struma méretétől függetlenül is műtét a választás akkor, ha a beteg nagyon közeli jövőben graviditást tervez, vagy nem vállalja a radiojódot. Műtét jön szóba *hideg göbös Basedownál*, mivel itt a hideg göbben többszörös a malignitás veszélye, *még akkor is, ha negatív az FNAB*, valamint aktív EOP-nál, ha definitív terápia szemstátusz miatt feltétlenül indokolt. Műtét előtt eutireoid állapot eléréséhez tireosztatikumot adunk. *Műtét előtt kalcium, foszfor anyagcsere vizsgálata is javasolt*, mert ha primer hiperparatireózis igazolódna, együlésben mindkét szerv műtete elvégzendő. *Operált nyakon végzett műtét nagyobb kockázatú, ha lehet, el kell kerülni. Erre való tekintettel recidiva elkerülése érdekében benignus kórképekben*

is radikalításra való törekvés a jelenlegi sebészeti irányelv. Műtéti szövőd-mény lehet nervus rekurrens parézis, strumiprív hipoparatireózis.

Basedow-Graves kórban gyógyszeres kezelésnél a tartós remisszió 30% alatti. Sikeres kezelés valószínűsége a pajzsmirigy méretével fordítottan változik. Nagy struma esetén a recidíva biztosra vehető, kis- és közepes strumánál, fiatalabb korban kedvezőbb a helyzet. Egy, másfél éves eredménytelen gyógyszeres kezelés, relapszus esetén javasolt definitív terápia, radiojód, vagy műtét formájában. Autonom/toxikus adenoma definitive vagy radiojóddal, vagy műtéttel kezelhető.

Jód indukálta tireotixikózisban a jód elhagyása, tireosztatikum adása, Amiodaron okozta Basedow szerű hipertireózis esetén az amiodaron elhagyása mellett tireosztatikum adása jön szóba. Ha amiodaron kardiológiai okból nem hagyható el és tireosztatikummal a hipertireózis nem uralható, totális tireoidektómia végzése is szóba jön, ekkor műtétéhez az eutireoid állapotot lehet, hogy csak plazmaferézissel lehet biztosítani. Amiodaron okozta destruktív tireoiditisz miatt fellépő hipertireózis esetén szteroid adása jön szóba, ekkor az amiodaron tovább adható. Biológiai és immunmoduláns kezelés során fellépő hipertireózis hátterében enyhébb tünetekkel járó immun pajzsmirigy betegség áll, kezelés általában tüneti, de van, hogy tireosztatikum adását igényli.

A gyógyszeres kezelés leggyakrabban tionamidok, béta blokkolóként Propranolol, időnként dexametazon, ritkán jód, litium, immun hipertireózisban kiegészítő szelén 100–200 ug adásával történik.

Methimazol (Metothylin), max.dózis 4 tbl. (40mg.) *naponta egyszer*. Féléletideje 6 óra, 24 órán keresztül hat. TSHR-Ab szintet is csökkenti, valószínű, hogy immunszuppresszív hatása is lehet. Hatás kialakulása 2-3 hétig is eltarthat. Legfontosabb mellékhatás a leukopénia, granulocitopénia, agranulocitózis 3-4%, allergia 10%. *Fehérvérkép ellenőrzés során abszolút granulocita szám 1500–2000 alatt ne legyen.* Hipertireózis súlyosságától, struma nagyságától függő dózissal kezdünk, amit néhány héten belül a fenntartó adagra lehet csökkenteni. FT4, FT3 normalizálódását követően TSH még hónapokig szupprimált maradhat. Gyógyulást jelzi a TSHR-Ab szintjének csökkenése, majd normalizálódása.

Propylthiouracil (Propycil), féléletidő 1.5 óra. Dózis 150–900 mg 3 részre osztva, nagyobb dózisban a T4–T3 átalakulást is gátolja, ezért

pár nap alatt tudja csökkenteni a hipertireotikus tüneteket. Kevésbé megy át a placentán, az anyatejbe, ezért szoptatás, graviditás elején ez adható.

Propranolol, ha nincs kardiológiai kontraindikáció, dózis 3–4×20–80 mg, gátolja a T4-T3 konverziót

Jód, 3×1–3×3 csepp Lugol, vagy i.v. Nátrium Jodid formájában, Tio-
namidokkal együtt kell adni. Gátolja a T4 szekréciót. A hormon szek-
réció azonnal csökken. Döntően tireotoxikus krízisben alkalmazzuk.

Dexametazon, dózis 4×2 mg. Gátolja a pajzsmirigyhormon szekré-
ciót, T4-T3 átalakulást, és immunszuppresszív hatással bír. Súlyos tireo-
toxikózisban tionamidok, jód és dexametazon együttes adása gyorsan,
akár 24 órán belül normalizálhatja a perifériás hormon szinteket.

Lítium, 3×250–500 mg, T4 szekréciót gátolja. Hatás 24–48 órán belül
kialakul. Radiojód (RAI) terápia előtt alkalmazzák inkább. Sok a mel-
lékhatása, döntően pszichiátriai kórképekben használják.

Fontos! Multinoduláris golyva esetén exogén jódbevitel (kontrasztos
CT) hipertireózist provokálhat. *Ezt kivédhetjük, ha a pajzsmirigy jód-
felvételének gátlására a vizsgálat előtti, utáni napokban 2 tbl. Metothyrint
adunk.*

Radiojód (RAI) kezelés a sugárvédelmi előírások betartására is vo-
natkozó felvilágosítás után a kezelésre alkalmas betegnél J131 izotópot
tartalmazó folyadékkal, vagy kapszulával történik. BG-kórban gyakrab-
ban lesz kezelés után hipotireotikus a beteg, mint autonóm adenoma
esetében. Hatás fél év után mérhető le először, kezelés ismétélhető.
A beteget ellenőrizni kell, sokszor évek múlva is kialakulhat hipotireó-
zis. Mellékhatás irradiációs tireoiditisz, mely NSAID-vel jól kezelhető,
szialoadenitisz, nőknél átmeneti vérzészavar, igen ritkán hipoparati-
rózis. *Gyermekvállalás benignus eltérés miatt végzett radiojód terápiát kö-
vetően fél év múlva jön szóba. Szignifikáns onkogén hatással nem kell
számolni, későbbiekben nem okoz infertilitást, sem magzati fejlődési
rendellenességet.* Kontraindikáció a graviditás, szoptatás, 5 év alatti élet-
kor, malignus pajzsmirigy göb, jód/ gyógyszer indukálta hipertireózis,
destruktív tireoiditisz, súlyos aktív EOP. 35–55 év közötti nőknél, dohá-
nyosoknál, vagy akinek korábban EOP-ja volt, J131 kezelést követően 6–12
hetes szteroid kúra szükséges.

Subklinikus hipertireózis esetében panaszmentes, premenopauzában
lévő nőknél, akiknek TSH szubnormális (Grade1) csak 6–12 havonta
ellenőrzés javasolt. Idősebb (>65 év), szupprimált TSH (Grade 2), pa-
roxizmális/permanens pitvafibrilláció, oszteoporózis esetén elsősorban
izotóp terápia végzése jön szóba, ekkor általában szoliter, vagy multip-
lex toxikus adenoma áll a háttérben. Ha a beteg izotóp kezelésbe nem
egyezik bele, vagy nem kivitelezhető, akkor kis dóziséjú tiroosztaticumot
kap tartósan.

Prognózis: *Pajzsmirigy hiperfunkciós kórképeinél a betegség hosszú
távú szövődményeit illetően a kardiovaszkuláris rendszer érintettsége a
meghatározó.*

*Hipertireózisban a kezelés, adott esetben definitív terápia mikéntjének
eldöntése szakorvosi feladat*

Pajzsmirigybetegek, fertilitás, graviditás

Az ismert, hogy a pajzsmirigy diszfunkciók csökkentik a fertilitást, de
az kevésbé, hogy az *autoimmun pajzsmirigy betegségeiben eutireoid ál-
lapotban is csökkent a fertilitás.* Krónikus autoimmun tireoiditiszes
nőknél diszfunkció nélkül is gyakoribb a spontán abortusz, koraszülés,
spontán abortuszra 3–5-ször nagyobb a rizikó. Anti TPO pozitivitás
40%-ban jár a terhesség során hipotireózis kialakulásával, mely az ese-
tek egy részében átmeneti, a terhesség során jelentkező nagyobb tiroxin
igény következménye. Antitest pozitivitás esetén 50%-ban alakul ki
poszt partum tireoiditisz. *Mindezeket figyelembe véve az autoimmun ti-
reoiditiszben szenvedő gravidákat mind a graviditás során, mind azután
is rendszeresen ellenőrizni kell.*

Hipotireózis, szubklinikus hipertireózis is csökkenti a fertilitást, de
súlyos hipotireózisban is előfordulhat graviditás. Fejlődő országokban
a súlyos jódhány a leggyakoribb ok, mely a gravidánál lehet, hogy tü-
netmentes, mégis ekklampsziát, hipertóniát, placenta leválást, anémiát,
abortuszt, alacsony születési súlyt, a magzat intellektuális fejlődésének
károsodását okozza. Már a jódhányról leírtuk, hogy a magzat agyfej-
lődésének tiroxin érzékeny időszaka a 6–24 hét között van, ekkor pajzs-

mirigyhormon/jód ellátottságuk az anyától függ. Épp ezért hipotireózis miatt gondozott nőknél a graviditás tervezésekor optimalizálni kell a pajzsmirigyhormon/jód ellátottságot. Graviditás alatt átlag 25–50%-kal nő a tiroxin igény, ami átlagosan az 5. héttől 18.-ig hétig tart. *Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy ha hipotireózis miatt T4 kezelésben részesülő nő gravid lesz, a T4 dózisát emelni kell. Általános szabályként talán az fogadható el, hogy ha a tiroxin igény 100 ug alatti, akkor 25 ug, ha e feletti, akkor 50 ug legyen az emelés.* Ablatív terápián átesett grávida tiroxin igénye nagyobb. Megfelelő jódpótlás is elengedhetetlen. Hat-nyolc hetente javasolt a gravidák ellenőrzése.

Bár graviditásban nincs általános pajzsmirigy funkció szűrés, a legtöbb szülész, családorvos az első trimeszterben pajzsmirigy funkciót is néz. *Ennek értékeléséhez tudni kell, hogy az első trimeszterben 10–20%-ban csökken a TSH, melynek hátterében az emelkedő HCG pajzsmirigy stimuláló hatása áll, kezelést nem igényel.* Ugyanez áll a graviditások 2–3%-ban kialakuló, enyhe hiperfunkciós tünetekkel járó **átmeneti gesztációs hipertireózis** hátterében is, mely 1–10 hétig tart, hiperemézis gravidárummal járhat. Ikerterhességben gyakoribb. *Antitest eltéréssel nem jár.* Tiroesztatikum adását nem igényli.

Basedow-Graves kór (BG) graviditas alatti prevalencia 0.1–0.4% Fontos az átmeneti gesztációs hipertireózistól való elkülönítés. *BG-ben szupprimált TSH mellett emelkedett perifériás hormonokat, emelkedett TSHR-Ab titert találunk.* BG kór lefolyását a graviditással együttjáró immunológiai változások előnyösen befolyásolják. A 2. trimesztertől kezdve a panaszok általában enyhülnek, a harmadik trimeszterben a gravidák 1/3-ban a tiroesztatikum elhagyható. Az antitest, a TSHR-Ab átmegy a placentán, a stimuláló antitest magzati hipertireózist, a blokkoló antitest magzati hipotireózist okozhat. *Graviditás alatt TRAK ellenőrzés szükséges azoknál is, akik BG kór miatt korábban ablatív terápiában – műtét, radiojód – részesültek.* *Ha emelkedett titert kapunk, magzati, neonatális pajzsmirigy diszfunkció várható, melyre fel kell hívni a szülész/neonatólógus figyelmét.* Az anya kezeletlen hipertireózisa esetén hipertónia, ekklampszia, koraszülés, tireotoxikus krízis, magzati halál, magzati és neonatális hipertireózis léphet fel. *A magzati szövődmények aránya a megfelelően kezelt hipertireózis esetén az átlag kétszeres, keze-*

letlen esetben 9-szeres. Kezelés egyértelmű primer hipertireózis esetén javasolt. Szubklinikus hipertireózisban nem fokozódik a terhességi komplikáció kockázata, ezért kezelést nem igényel. Az első trimeszterben, az organogenezis időszakában tiroesztatikumként Propylcil, második trimesztertől már Methothylin is adható. *10 mg Methothylin 100–150 mg Propylcilnek felel meg.* In vitro kontroll során FT4-t felső tartományban kell tartani. Műtét csak gyógyszerallergia, non compliance esetén jön szóba a második trimeszterben. Szoptatás alatt is Propylcil adható, kevésbé megy át az anyatejbe, mint a Methothylin. BG relapszus szülés, vetélés után néhány hónappal lép fel. Külön probléma a Basedow-Graves kór miatt kezelt beteg, akinél optimális lenne graviditás vállalása előtt definitív terápia végzése. Ha ezt nem vállalja, akkor törekedni kell arra, hogy a graviditás eutireoid állapotban induljon. Már graviditás tervezés idején javasolt a Propylcilre való áttérés. *Graviditás, szoptatás alatt, Methothylin allergia esetén Propylcil 90%-s kedvezménnyel írható*

Ha szülést követő 10–12 héttel a kismama fáradt, fogy, tachikardiás, haja hullik, depressziós, gondoljunk **poszt partum tireoiditiszre**, ami a krónikus limfocitás tireoiditisz szubakut lefolyású variánsának tekinthető. *Gyakorisága 5–10%.* Típusos esetben szülést, vetélést követő 10–12 héttel indul. 2 hónapos hipertireózisos szakaszt hasonló tartamú hipotireózis követ, majd az esetek nagy részében az állapot rendeződik, de 10–25%-ban tartós hipotireózis is kialakulhat. Hajlamosító tényező az anamnézisben szereplő poszt partum tireoiditisz, 1 típusú diabetes mellitus, struma, családban előforduló autoimmun pajzsmirigy betegség. Emelkedett anti TPO-val jár. Kezelés nélkül is gyógyul, tachikardia esetén béta blokkolót kell adni. 50%-ban krónikus tireoiditisz alakul ki, 10–25%-ban tartós hipotireózissal. *Gyógyult eseteket is évente ellenőrizni kell, mert évek múlva is kialakulhat hipotireózis. Várandósság, laktáció alatti kezelés, gondozás endokrinológus feladata.*

Jelenlegi álláspont szerint graviditásban pajzsmirigy betegség irányában csak célirányos szűrés javasolt

- Ha a grávida, vagy közeli családtagja anamnézisében autoimmun pajzsmirigy betegség szerepel
- Ha a grávida anamnézisében pajzsmirigy műtét, vagy J 131 terápia, habituális vetélés, koraszülés, infertilitás szerepel.

- Struma esetén, ha panaszai, tünetei pajzsmirigy betegségre utalnak, ha levotiroxin terápiában részesül.
- Ha ismert pajzsmirigy autoantitest pozitivitás
- Ha a gravida 1 típusú diabetes mellitusban, vagy egyéb autoimmun pajzsmirigy betegségben szenved

Mikor vizsgáljunk, szűrjünk pajzsmirigy betegség irányában?

Hiper/hipokoleszterinémia, depresszió, kognitívzavar, fertilitászavar, habituális vetélés, újonnan jelentkező pitvarfibrilláció – hipertireózis előfordulása 15% –, oszteoporózis, hajhullás, fogyás, mérsékelt hízás, ekzéma, tisztázatlan urtikária. Vitiligo, 1. típusú diabetes mellitus, egyéb autoimmun betegség esetén is APS-re gondolva. Hipotireózis irányában 2 típusú diabetesben, 2-szer gyakoribb az előfordulás, 65 éves kor felett – idős korban hipotireózis előfordulása kb. 6%. K vitamin antagonistá rezistens betegeknél hipotireózis irányában, ekkor a rezisztenciát az alvadási faktorok lassú kiürülése okozza, ha igen alacsony dózisú K vitamin antagonistá is elég az antikoaguláláshoz, akkor ellenkező mechanizmus miatt gondoljunk hipertireózisra. Egyes gyógyszerek beállítása előtt, adása alatt rendszeresen nézzünk pajzsmirigy funkciót. Ha ezt megteesszük, akkor nem alakul ki olyan súlyos mixodémás állapot, mint ennél az amiodaronnal kezelt betegnél.



Amiodaron okozta mixodémás betegünk. TSH > 90 mIU/L, perifériás pajzsmirigy hormonok alig mérhetők. A beteg beleegyezett abba, hogy fényképét közöljük.

Mellékpajzsmirigyről, vizsgálatairól általában

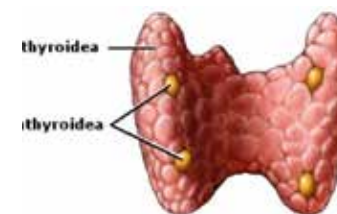
A mellékpajzsmirigy a kalcium homeosztázisában játszik alapvető szerepet, épp ezért kalcium homeosztázis zavar esetén gondolunk mellékpajzsmirigy betegségekre. A kalcium az élet szempontjából alapvető fontosságú. Részt vesz az intracelluláris jelátviteli mechanizmusokban, az ideg/izomsejtek működésében. A vérben található kalciumszint szűk határok között mozog, az állandóságot egy összetett rendszer szabályozza. A raktár a csont, melyben a kalcium 99%-a tárolódik, szükség esetén innen mobilizálódik. A kalcium a vérben részben albuminhoz kötött, részben ionizált állapotban van, ezért a mért kalcium értékét az albuminszint befolyásolja. Ha nem tudunk ionizált kalciumot mérni, akkor az albuminra korrigált értéket kell megadni.

Normális kalcium érték: 2.1–2.55 mmol/l, ionizált Ca érték: 1.1–1.4 mmol/l.

Korrigált szérumszám kalcium (mmol/l) = mért szérumszám kalcium (mmol/l) + $(0.02 \times (40 - \text{szérumszám albumin (g/l)}))$.

A kalcium szintet szabályozó rendszer részei a parathormon (PTH), aktív D vitamin, calcitonin, pajzsmirigy hormonok, nemi hormonok, inzulin, növekedési hormon, glükokortikoidok, valamint citokinek.

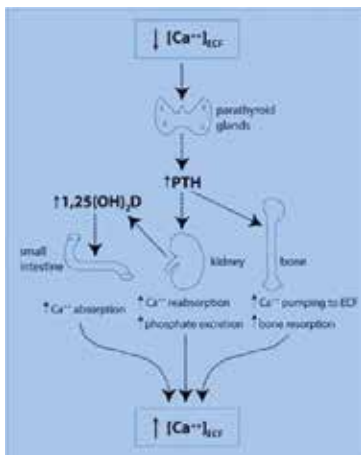
A parathormon a mellékpajzsmirigyben termelődik. Általában négy mellékpajzsmirigyünk van, melyek a pajzsmirigy hátsó oldalán helyezkednek el, de számuk 1–12-ig bármennyi lehet és máshol is elhelyezkedhetnek, például a mediasztinumban is.



A termelés fő szabályozója az extracelluláris kalcium koncentráció, amit a mellékpajzsmirigy sejtek a sejt felszíni kalcium szenzor receptorral (CaSR) érzékelnek. Ha csökken az extracelluláris kalcium szint, nő a PTH termelés, ha nő, akkor csökken.

A PTH kalcium szint emelő hatása fokozott csontbontás, a vesében a kalcium visszaszívás fokozása, a bélből való fokozott kalcium felszívódásán keresztül valósul meg. Ez utóbbi az aktív D vitamin hormon, az 1,25 dihidroxikolekalciferol (kalcitriol) termelődésének fokozásán keresztül történik, ugyanis a PTH növeli a vesében az 1 alfa hidroxilációt.

D vitamin (D hormon); a D3 vitamin, a kolekalciferol, a bőrben UV fény hatására a 7. dehidrokolesterinből képződik, majd a májban 25 hidroxiláció, majd a vesében 1 alfa hidroxiláció útján aktiválódik (kalcitriol). A májban lévő hidroxiláció nagy kapacitású enzimreakció. A vese 1 alfa hidroxilációja szigorúan szabályozott, PTH kontroll alatt áll. A D vitamin fokozza a bélből a kalcium felszívódását és csontba való beépülését. A D vitaminnak a csontthatáson kívül számos egyéb kedvező hatása is ismert, mint tumorelles, immunmodulátor, inzulin rezisztencia csökkentő hatása.



A kalcium anyagcsere vizsgálata

Laboratóriumi vizsgálat; szérum kalcium, ha hozzáférhető ionizált kalcium, foszfor, albumin, PTH, D vitamin, vizelet kalcium ürítés, máj/vesefunkció, vérkép, vércukor, Alk.ph. Ha felmerül hiperparatireózis

gyanú, akkor mellékpajzsmirigyet illetően képalkotóként UH, mellékpajzsmirigy scintigráfia kiegészítő SPECT/SPECT-CT-vel, CT, MRI, csontok vizsgálatára Rtg., DEXA jön szóba. EKG-n észlelt QT eltérések, aritmiák esetén gondolhatunk kalcium anyagcserezavarra, pl. hiperkalcémia megrövidült QT idővel jár. Familiáris kórkép gyanúja esetén genetikai vizsgálatot is végzünk.

Ha **hiperkalcémiát** találunk, azt kell eldönteni, hogy parathormon dependens, vagy independentes kórképről van-e szó, ez PTH méréssel történik.

Mi jellemző a PTH dependens mellékpajzsmirigy eredetű kórképekre?

Ebben az esetben a mellékpajzsmirigy a szabályozó rendszertől függetlenül nagy mennyiségű parathormont szekretál, ez az aktív D vitamin képzés fokozásán keresztül fokozza a csontbontást, a vesén keresztüli kalcium reabszorpciót, és a vizelettel való fokozott kalcium ürítést, a bélben a kalcium felszívódását.

Mi állhat a háttérben?

Primer hiperparatireózis, familiáris hipokalcériás hiperkalcémia (FHH), Litium indukálta hiperkalcémia.

Primer hiperparatireózis

A harmadik leggyakoribb endokrin kórkép a diabetes és pajzsmirigy betegségek után. *Jellemző rá a női dominancia. Nő: férfi arány 2-3:1. Hátterében 75-80%-ban egy, vagy több mellékpajzsmirigy adenoma, 15-20%-ban diffúz hiperplázia, ritkán, 1%-ban karcinoma áll. Az 1970-es években a laboratóriumi automaták és szérum kalcium rutinszerű méréssel jelentősen megnőtt a mérsékelt tünetekkel, vagy tünetmentesen észlelt primer hiperparatireózisok verifikálása, mely az utóbbi időben csökkenő tendenciát mutat. A szűrés eredményeként az addig fel nem ismert esetek száma csökkent, ezzel magyarázható az incidencia csökkenő tendenciája. Jelenlegi incidencia 4/100 000 lakos. 15 éves kor alatt ritkán, döntően 65 év felett, **de 25%-ban fertilis korban jelentkeznek.** A primer hiperparatireózison belül az egész világon nő az aszimptoma-*

tikus esetek száma. Ezek olyan betegek, akiknek klinikai tünet nélkül van laboratóriumi eltérése.

Sporadikus betegség, de ritkán öröklődő is lehet. A Multiplex Endokrin Neoplázia, MEN1 szindrómában 90%, MEN 2a szindrómában 20–30% az előfordulása, ezekben az esetekben 20–30 éves korban, néha gyerekkorban kezdődik a betegség és általában mind a négy mellékpajzsmirigyet érinti. Ismert még a familiáris primer hiperparatireózis – állkapocs tumor szindróma, *amiben 15% a mellékpajzsmirigy karcinóma előfordulása. Mindezt figyelembe véve 30 év alatt jelentkező primer hiperparatireózis esetén familiáris kórkép tisztázására genetikai vizsgálat végzése javasolt!*

A klasszikus **klinikai kép** középpontjában a csont/és vagy vese szindróma áll, e mellett kardiovaszkuláris, gasztrointesztinális, neuropszichiátriai tünetek is jelentkezhetnek. Csontrendszeri illetően jellemző az összeroppant csigolyák, patológiás, kis erőbehatásra létrejövő frakturák miatti fájdalom. Vese syndroma vesekövességből, – kalcium foszfát, ritkábban kalcium oxalát, vagy kevert kövekről van szó –, nefrokalcinózisból, veseműködési zavarból áll. Gasztrointesztinális tünetek, hasi fájdalom, gyomorfekély, akut és krónikus pankreatitisz képében jelentkeznek. A beteg részben a gasztrointesztinális tünetek, részben önmagában a hiperkalciuria miatt is exsikkált lehet. Kardiovaszkuláris tünetek hipertónia (50%), bal kamra hipertrófia, ateroszklerózis, ritmuszavarok képében jelentkeznek. *Primer hiperparatireózisos betegek kardiovaszkuláris mortalitása 3–5-ször nagyobb a hasonló korú, de ebben a betegségben nem szenvedőkhöz képest.* Neuropszichiátriai rendellenesség viselkedészavarban, depresszióban, izomgyengeségben /atrófiában nyilvánul meg. *Fontos, hogy zavartság esetén gondoljunk hiperkalcémiára, sokszor súlyos hiperkalcémia egyetlen tünete a tudatzavar.*

Diagnózis felállítása laboratóriumi vizsgálattal, lokalizációs vizsgálatokkal történik.

Jellemző laboratóriumi eltérés a hiperkalcémia, hipofoszfatémia, hiperkalciuria, emelkedett PTH. *Fontos tudni, hogy primer hiperparatireózisra kell akkor is gondolni, ha a betegnek a normális felső határán lévő szérum kalcium szint mellett PTH a normális tartomány felső határán van, vagyis a PTH nem szupprimált. Ez a feedback hiányra hívja fel a*

figyelmet. Rtg-n generalizált demielinizációval fokozott csontrezorpció látható. A klasszikus Recklinghausen betegség (osteitis fibrosa cystica generalisata) ritka. DEXA csökkent csont ásványianyag tartalmat mutat.

Ha a klinikum, vizsgálatok egyértelmű primer hiperparatireózisra utalnak, akkor mivel műtét az elsősorban választandó terápia, lokalizálni kell a mellékpajzsmirigy elváltozást, amit az esetek csak 70–80%-ban tudunk képalkotókkal elérni. UH 30–40%-s, SPECT-tel végzett mellékpajzsmirigy szcintigráfia 50–70%, CT/MRI 50–60% eredményességű. Tapasztalt sebész 95–98%-ban megtalálja a paratireoidea adenomát. Nem operált nyakon könnyebb a tájékozódás, ekkor lokalizációra UH és SPECT-el végzett mellékpajzsmirigy szcintigráfia végzése javasolt. Operált nyakon az eredményesség érdekében minden módszer szóba jön, kombinált képalkotók közül elsősorban a SPECT-CT-vel kombinált mellékpajzsmirigy scintigráfia. Azt is tudnunk kell, hogy ritkán ektópiás mellékpajzsmirigyből is kiindulhat a betegség, pl. a mediasztinumban lévő adenomából, hogy lehet több adenoma, hogy többnyire familiáris kórképben mind a négy mellékpajzsmirigyet érintő betegségről van szó.

Kezelés

Manifeszt primer hiperparatireózis esetén a **műtét** a választandó terápia, *amit centrumban, tapasztalt sebész végez, ahol szükség esetén intraoperatív PTH meghatározás is rendelkezésre áll.* Ha az adenomát sikerült pontosan lokalizálni, de a műtét valamilyen okból nem kivitelezhető, alternatív megoldás lehet a minimál invazív beavatkozás, az UH vezérelt perkután etiles infiltráció (PEI) végzése is. Ekkor az egyértelmű lokalizációhoz képalkotók mellett FNAB kapcsán vett mintából PTH meghatározást is végeznek. A definitív eredmény érdekében a PEI-t lehet, hogy ismételni kell. *FNAB-t egyébként „rutinszerűen” nem használjuk a mellékpajzsmirigy diagnosztikában, mivel a citológiai vizsgálat során sokszor nem tudnak egyértelmű véleményt mondani, mert könnyen összekeverhető a kép pajzsmirigy eredetű kórképekkel, pl. neopláziával, limfocitás tireoiditisszel, s a beavatkozás szövődménnyel járhat.* A ritka mellékpajzsmirigy karcinoma esetében a tumorméret > 3 cm, jelentősen emelkedett kalcium, PTH szint alapján gondolunk malignus folyamat-

ra. Eredményes sebészeti, lokális ellátást követően a betegség gyógyul, PTH, kalcium szint csökken. Főleg csontérintettséggel járó formáknál műtét után „éhes csont szindróma” alakul ki, mely sokszor súlyos hipokalcémiát okoz, háttérben a csontok gyors remineralizációja áll. Egy idő után a maradék addig szupprimált mellékpajzsmirigy magához tér, PTH is rendeződhet.

Ha nem műthető, vagy nem lokalizálható a betegség, vagy a műtét/műtétek, minimál invazív beavatkozások sikertelenek voltak, akkor jön szóba **gyógyszeres** terápia. Biszfoszfonátok csökkentik a szérum kalcium szintet, a csontbontást. Kalcium szint csökkentésére kálcimimetikum, cinacalcet adása is szóba jön. A készítmény regisztrált primer hiperparatireóizist okozó mellékpajzsmirigy karcinóma/adenoma/hiperplázia eseteire.

Aszimptomatikus primer hiperparatireóizisos beteg műtéti indikációi

- Szérum kalcium > 0.25 mmol/l-el meghaladja a normális felső határt
- Alacsony, vagy csökkenő csont ásványianyag tartalom (<-2.5 T score)
- Vertebrális törés
- <60 ml/min creatinin clearance
- 24 órás vizelet kalcium > 10 mmol/nap, illetve fokozott vesekőveség kockázat
- Vesekőveség, nefrokalcinózis
- 50 évnél fiatalabb kor

Primer hiperparatireóizis prognózisa korai diagnózis/műtét esetén jó, kivéve, ha veseelégtelenséggel, kardiovaszkuláris szövődményekkel társul. A betegeket ellenőrizni kell.

Az öröklődő **familiáris hipokalcériás hiperkalcémiában (FHH)** a kalcium szenzor receptor (CaSR) hibája miatt csak magasabb szérum kalcium tudja a PTH szekréciót szupprimálni. Ezért fokozódik a kalcium renális reabszorpciója, csökken a vizelet kalcium ürítése. *Kalcium/*

kreatinin klearance <0.01 Sokszor nehéz az elkülönítés. Kizárja az FHH-t, ha a betegnél korábban dokumentáltan normális kalcium szintet mértek. Azért fontos, hogy gondoljunk rá, mert ebben az esetben nem javasolt műtét végzése, mert nem segít az állapoton.

Tudnunk kell arról is, hogy a döntően pszichiátriai indikációval alkalmazott **Litium** a CaSR működését befolyásolja, ezért tartós Litium kezelés esetén hiperkalcémia és mérsékelt PTH emelkedés léphet fel, mellékpajzsmirigy hiperplázia, ritkán adenoma is kialakulhat. Ha se $\text{Ca} > 2.99 \text{ mmol/l}$, a Litium terápiát fel kell függeszteni, ha a kalcium szint ezt követően sem rendeződik, akkor műtét végzése szükséges.

PTH independens hiperkalcémiát disszeminált szolid malignus tumoros kórképek, limfómák, granulomás betegségek, hipertireózis, hipadrénia, tartós immobilizáció, gyógyszerek közül a D vitamin/A vitamin intoxikáció, tej-alkaláli szindrómát okozó antacida terapia, valamint tiazid diuretikum okozhat.

Hiperkalcémia kezelése egyrészt a kiváltó ok kezeléséből, szükség szerint. a kiváltó gyógyszerek elhagyásából, másrészt, ha a szérum kalcium > 3.0mmol/l, akkor magának a hiperkalcémiának a kezeléséből áll. Ezt kórházi körülmények között kell végezni. *Fontos a területen is elkezdhető hidráció fiziológiás Na Cl oldattal.*

Szekunder hiperparatireóizis

Oka kalcium/Dvitamin hiány, vagy a vér magas foszfát szintje, ami krónikus vesebetegségekben szokott kialakulni. Tartósan fennálló hipokalcémia a mellékpajzsmirigyek hiperpláziáját, fokozott PTH elválasztást okoz. Ha az állapot nem rendeződik, akkor a mellékpajzsmirigy hiperplázia talaján autonóm mellékpajzsmirigy adenoma fejlődhet ki, ami a kalcium szinttől független fokozott PTH elválasztással jár. Ekkor már **tercier hiperparatireóizisról** beszélünk. Ez leginkább krónikus vesebetegségekben alakul ki, ami súlyos csontbetegséggel, renális osteodistrofiával jár. Szekunder hiperparatireóizis kezelésénél foszfát/kalcium szint normalizálása a cél, amit foszfátbevitel megszorításával, kalcium pótlással, D3 vitamin adásával, súlyos veseelégtelenségben aktív D vitamin-

nal próbálunk elérni. A kalcium-foszfát ionszorozatra kell figyelni. Adinámias csont elkerülésére ekkor PTH-t a normálnál magasabb szinten, 150–300 pg/ml között kell tartani. Ha hiperkalcémia kialakulása fenyeget, akkor kalcimimetikus szer adása jön szóba. Tercier hiperparatireózis esetén mellékpajzsmirigy műtét végzése javasolt.

Ha hipokalcémiát észlelünk, akkor a háttérben PTH hiány, Dvitamin hiány, felszívódási zavar, vesebetegség, malignus kórképek, pl. neuroendokrin tumor, súlyos akut betegségek, szepszis, akut pankreatitisz, ritkán PTH/D vitamin rezisztencia, genetikai okok állhatnak.

Mellékpajzsmirigy alulműködés, hipoparatireózis, PTH hiány

Epidemiológiai adatokkal kevés ország rendelkezik. Az USA-ban a becsült prevalencia 37/100 000 fő/év.

A hipoparatireózis hipokalcémiát okoz, ami rendszerint tünetmentes, míg az ionizált szérumban kalcium $> 0,8 \text{ mmol/l}$.

A tünetek a kialakulás gyorsaságától függnek, pl. pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy műtét után akutan léphetnek fel. A szérumban kalcium hirtelen csökkenése tetániás, grand mal típusú rohamot válthat ki, mely életveszélyes is lehet, azonnali beavatkozást igényel, pl. paratireoidea műtét utáni „éhes csont szindróma” esetében. Krónikus hipokalcémia tünetei enyhébbek, lehet aszimptomatikus is.

A hipokalcémia neuromuszkuláris irritabilitás, élénk inreflexek, paresztéziák, látens és spontán tetánia, kézen, arcon, gégében görcsök, pszichiátriai tünetek képében jelentkezhet. Krónikus hipokalcémia hiperfoszfatémia esetén bazális ganglion meszesedés lép fel, mely extrapiramidális tüneteket okoz, valamint kataraktához vezethet, de felléphet fogzománc hiány is.

A diagnózis fizikális vizsgálat, labor, EKG, bazális ganglion meszesedés esetén koponya CT alapján állítható fel.

Ha felmerül a hipokalcémia gyanúja, akkor fizikális vizsgálatnál keressük a látens tetániára utaló tüneteket. Chvostek tünet; fülkagyló előtt a temporomandibuláris ízület alatti rész ütögetésével pozitív esetben az azonos oldali arcizom összehúzódik. Trousseau tünet: vérnyomásmérő



mandzsettájában a nyomást a systolés vérnyomás fölé pumpálva pozitív esetben 3 percen belül kialakul a szűlészkeztartás.

Ha valakinél Chvostek tünetet észlelünk, ne váltsuk ki a Trousseau tünetet, mert görcsrohamot tudunk vele provokálni. Laboratóriumi eltérések; alacsony szérumban kalcium a csökkent csontreszorpció és csökkent vese reabszorpció miatt, emelkedett szérumban foszfát a vese csökkent foszfát ürítése miatt. Alacsony PTH, kivéve, ha PTH rezisztenciáról van szó, ekkor PTH emelkedett. Magnézium lehet alacsony.

EKG eltérések: megnyúlt QT, aritmiák, QRS és ST eltérések. QT távolság mérése diagnosztikus jelentőségű lehet

Mellékpajzsmirigy, vagy PTH hiány leggyakrabban műtét, – pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, egyéb nyaki műtét –, ritkán radiojód kezelés után alakul ki. Okozhatja mellékpajzsmirigy infiltráló betegség, Wilson kór, hemokromatózis, metasztázis is. Háttérben lehet családi halmozódású öröklődő betegség, mint az Autoimmun poliglanduláris szindróma 1. típusa (familiáris hipoparatireózis, mucokután kandidiázis, Addison kór), vagy egyéb ritka öröklődő betegség. Fontos tudni, hogy a PTH megfelelő szekréciójához megfelelő mennyiségű Magnéziumra is szükség van, hogy respiratorikus alkalózisban is csökken a PTH secretió.

D vitaminhiány

Felléphet D vitamin csökkent képzése, csökkent felszívódása, fokozott vesztesége következtében. Csökkent képzésnek az az egyszerű oka, hogy az emberek keveset tartózkodnak a szabadban, pedig tavasztól ősziig napi 15–30 perces természetes fényben való tartózkodás elegendő lenne a megfelelő D vitamin képzéshez. Súlyos májbetegségben csökken csak a 25 hidroxiláció, de már enyhe vesebetegségben is csökken az 1. alfa hidroxiláció, így az aktív D vitamin képzés. Csökkent lehet a D vitamin felszívódás malabszorpcióval járó kórképekben, cöliakiában, gyulladásos bélbetegségekben. Fokozott vesztesést, fokozott D vitamin anyagcserét okozhatnak az antikonvulzív szerek

Hipokalcémia kezelése a hiányzó electrolitok, vitaminok, hormonok pótlásából áll.

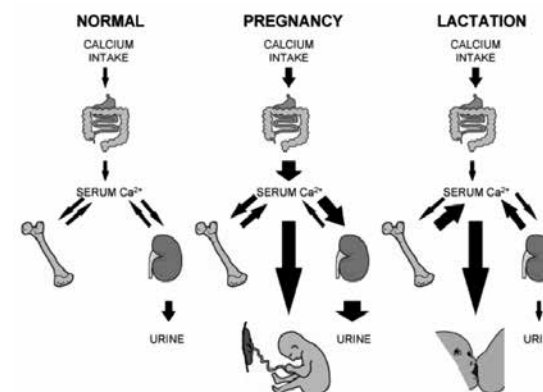
Akut tüneteket mutató betegnél intravénás kalcium, 100 mg elemi kalcium 10 perc alatt, ha nem javul, akkor óránként infúzióban ismétlés. *Klinikailag feltételezhetően hipokalcémiás (tetániás) betegnek el lehet kezdeni a kalcium infúziót anélkül, hogy megvárnánk a laborleleteket.* Mg hiányt mindenképpen tisztázni kell, mert akkor azt is pótolni kell, vénásan és per os is el kell kezdeni adását, mert a Mg a vesén keresztül hamar kiürül. Beszűkült vesefunkció esetén Mg szintet monitorizálni kell.

Krónikusan, ha a szérum kalcium 1.8 mmol/l feletti, napi 1–3 gr. kalciumot kell adni. Kalcium citrát felszívódása jobb, mint a kalcium karbonát, pH.független. A kalcium karbonát savas közegben szívódik fel, ezért éhgyomorra kell bevenni, savkötő is, ezért jobb, ha több részletben veszik be, további hátránya, hogy hasi panaszokat okoz. D vitamin hiány esetén a raktárak feltöltéséig 30000 NE D3 vitamin heti egyszer, majd napi 1000–3000 NE D3 vitamin, PTH hiány esetén aktív D vitamin, 1–25 dihidroxi-kolekalciferol 0.5–2µg/die adása javasolt. *Hipoparatiroidizmus okozta krónikus hipokalcémia kezelésére a teljes (1–84) PTH bevezetése tervezett, ami fiziológiás szubsztitúciót jelentene.* Kalcium szint normalizálódása után három havonta, később hat havonta kell ellenőrizni a kalcium szintet, érdemes a PTH szintet is ellenőrizni, mert hipokalcémia okozta szekunder hiperparatiroidizmusban a kalcium szint rendeződése után normalizálódik a PTH is, mert strumiprív hipoparatiroidizmus is lehet átmeneti. *Hipoparatiroidizmusban a szérum kalcium szintet az alsó tartományban kell tartani, célszint 2,00–2,25 mmol/l, mert a D vitaminnak nincs a vesében kalcium reabszorpciót fokozó hatása, ezért hiperkalciúria alakulhat ki, ami vesekövességet, nefrokalcinózist okozhat, ennek elkerülésére vizelet kalciumürítése is ellenőrizendő.*

Graviditás és kalcium homeosztázis

Az anyai kalcium homeosztázisnak biztosítania kell a magzat és az újszülött csontjainak megfelelő mineralizációját. Graviditásban ebben a placenta által termelt PTH-related peptid és kalcitriol, szoptatásban az

emlő által termelt PTH-related peptid játszik szerepet. Graviditásban a fokozott kalcium szükséglet a bélből való kalcium felszívódás fokozásán keresztül biztosított. A laktáció alatti megnövekedett kalcium szükségletet az anya csontjából való kalcium mobilizálás biztosítja, fokozódik a csontbontás, de a csontképzés is nő és a PTH-related peptid által fokozódik a kalcium tejbe való kiválasztása. Graviditás alatt napi 200–250 mg. kalcium megy át a placentán a magzatba, szoptatás alatt napi 250–1000 mg a tejbe. Graviditásban hemodilúció van, szérum albumin-szint csökken, ezért az összkalcium szint is csökken, de az ionizált kalcium változatlan. Graviditásban ezért alacsonyabbak a normális kalcium értékek, második trimeszterben szérum kalcium felső határa 2.52, harmadik trimeszterben 2.2 mmol/l. PTH graviditásban, szoptatás alatt csökken. Szoptatás végére 3–8%-s csontcsökkenéssel lehet számolni. Szoptatás befejezése után a csonttömeg normalizálódik. *A későbbi osteoporózis rizikója a terhességek számával, szoptatás idejével nem függ össze.*



Graviditás és kalcium homeosztázis zavar

Graviditás alatti hiperkalcémia súlyos anyai és magzati szövődményekkel járhat. Hátterben leggyakrabban primer hiperparatiroidizmus áll, mely a graviditás alatt 80%-ban tünetszegény, tünetmentes. Gyakran csak a „rutinszerűen” elvégzett laborvizsgálat kapcsán, vagy a graviditás alatti,

vagy szülés utáni szövődmények kapcsán kerül felismerésre. Graviditás alatt fellépő hemodilúció hatására a már meglévő tünetek is enyhülnek, szülés után azonban gyors rosszabbodás, hiperkalcémiás krízis léphet fel, vagy az újszülött súlyos hipokalcémiája kapcsán diagnosztizálják a kórképet.

Várandósság alatti magzati szövődmények közül legsúlyosabb a magzati halálozás, melynek gyakorisága a szérumban a kalcium értékkel mutat direkt összefüggést. Főleg az I. II. trimeszterben fordul elő spontán vetélés. E mellett intrauterin retardáció, koraszülés, szülés utáni súlyos neonatális hipokalcémia, tetánia (3–5 hónap), amit azonnal indított kalcium pótlással lehet kivédeni, következményes törékeny csontokkal járó permanens hipoparatiroidizmus alakulhat ki. A magzati szövődmények oka az, hogy egyrészt károsodik a placenta keringése, másrészt a magzatban a mellékpajzsmirigy fejlődése, a PTH termelődése szupprimálódik. Anyai szövődmények tüneteinek gravidánál is 50–60%-ban fordulnak elő. Nő a hypertónia, ekklampszia, hiperemezis gravidarum, pankreatitisz, nefrolitiázis, graviditás/szülés alatti ritmuszavar előfordulása. Szülés után hiperkalcémiás krízis léphet fel.

A terápia a hiperkalcémia mértékétől, a tünetektől, a gesztációs időtől függ. Ha a szérumban kalcium mérsékelten emelkedett és tünetmentes, akkor konzervatív terápia javasolt, ami hidrációból, hiperkalcémiát okozó szerek elhagyásából áll. Ha tünetes és /vagy a szérumban kalcium > 2.85 mmol/l és nem elég a konzervatív terápia, akkor megfelelő lokalizáció után a második trimeszterben műtét, mellékpajzsmirigy adenoma eltávolítása jön szóba. Lokalizáció gravidáknál nyaki UH-t, ennek kapcsán az adenomára gyanús képletből végzett FNAB végzését és az aspirátumból PTH meghatározást jelent. Műtét optimális időpontja második trimeszter. Ha egyértelmű a lokalizáció, akkor a műtét kiváltására az adenoma UH vezérelt alkoholos szkleroterápiája (PEI) is szóba jöhet. Tudtommal Magyarországon graviditásban ezt először 2017-ben egy 26 éves, 15 hetes gravidáknál végezték el a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. A gravida egyébként tünetmentes volt, szérumban kalcium szint: 3.52 mmol/l, PTH szint: 267.2 pg/ml volt. (PTH norm: 15–65 pg/ml) A beavatkozás sikeres és definitív volt, egészséges gyermeket szült. Genetikai vizsgálat MEN1, MEN 2-re negatív lett.

Familiális hipokalcériás hiperkalcémia esetében a mutációt hordozó anya a terhesség alatt tünetmentes, az újszülöttnél a magzati PTH termelődés szuppressziója miatt súlyos hipokalcémia léphet fel. Ha a magzat is hordozza a betegséget, akkor születéskor hiperkalcémiás lehet.

PTH hiány okozta hipokalcémia

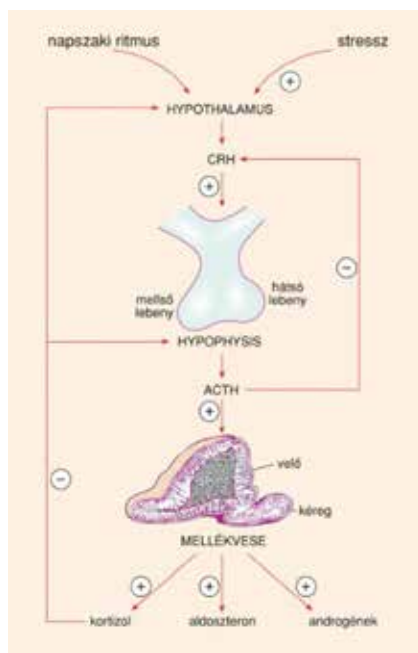
Gravidák tünetei hasonlóak, mint a nem gravidáké, sokszor lehet aszimptomatikus is. Tünetes esetek a graviditás alatt a placenta kalcitriol képzése miatt javulhatnak. Szüléskor nagyobb a tetánia veszélye, szülés után a placenta kalcitriol termelődésének kiesése miatt nő a kalcium és D vitamin igény. Ha az anya hipokalcémiás, akkor magzata is hipokalcémiás, ezért a magzat mellékpajzsmirigye hiperpláziás lesz, magzatban szekunder hiperparatiroidizmus alakul ki, mely a magzat csontjainak meszhiányához vezet. Az újszülött átmenetileg hiperkalcémiás lesz, majd a csontok mesztartalma rendeződik. Koraszülés veszélye, ekklampszia/preeklampszia esetén parenteralis magnézium kezelés javasolt.

Mindezt figyelembe véve már a graviditás tervezése idején fontos a kalcium, foszfor vizsgálata, mert ha hiperparatiroidizmus igazolódna, akkor prekonceptcionálisan el kell végezni a paratiroididektomiát. Az első trimeszterben tünetmentesség esetén is mindenképpen javasolt vizsgálatuk annak ellenére, hogy kalcium, foszfor nem szerepel az I. trimeszteri vizsgálati protokollban. Habitualis vetélések hátterének tisztázása esetén is indokolt vizsgálatuk. Egészséges gravidánál graviditás, szoptatás alatt megfelelő napi kalcium bevitel, étrendet is figyelembe véve 1000–1500 mg e mellé napi 1000–2000 NE D₃ vitamin bevitele is ajánlott.

Mellékpajzsmirigy beteg gondozását, követését családorvos/endokrinológus közösen végzi.

A mellékveséről, vizsgálatairól általában

A mellékvese külső kéregből és belső velőből áll. A kéregben termelődik a mineralokortikoid hormon, az aldosteron, a glükokortikoid hormon,



a kortizol, valamint az androgének. A előállomány a szimpatikus ganglionokhoz hasonlóan kromaffin sejtekből áll, katekolaminokat és peptid-hormonokat termel.

Az aldoszteron szabályozója az angiotenzin II., az extracelluláris kálium koncentráció. A só- és vízháztartás változásai a renin-angiotenzin rendszeren (RAS) keresztül hatnak az aldoszteron termelésre. Az aldoszteron a vese gyűjtőcsatornáiban, a disztális nefronban, a nyál és verejtékmirigyekben az iontranszportra gyakorolt hatásán keresztül szabályozza a szervezet só- és vízháztartását. Aldoszteron receptorok vannak az endotél sejteken, fibroblasztokon, szívizomsejteken, vaszkuláris simaizomsejteken, adipocitákon, hipokampusz neuronokon is. Kóros esetekben a megnövekedett aldoszteron hatás kóros kardiális remodellinget, szívelégtelenséget, endotél diszfunkciót, 2 tip. diabetes mellitust, az agy- és egyéb szervek vaszkuláris károsodását okozhatja.

A kortizol termelődését a hipofízisben termelődő ACTH és a hipotalamuszban termelődő CRH szabályozza. A kortizol negatív feedback révén mindkettő termelődését gátolja. Az ACTH diurnális ritmusának

megfelelően a plazma kortizol reggel felkelés előtt a legmagasabb, éjfél körül a legalacsonyabb. Termelődését számos hatás, stressz befolyásolja. A plazmában szabad és fehérjéhez kötött formában kering, *biológiai hatást csak a szabad kortizol fejt ki*. Szabályozza a fehérje, szénhidrát, zsír- és nukleinsav anyagcserét. A szervezet immun reakcióját modulálja és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely negatív feedback szabályozása során optimalizálja a védekező reakciót. Gátolja a sejt szintű immunválaszt, a gyulladásos reakciót, a citokinek termelődését és hatását. Hatással van a kardiovaszkuláris rendszerre, a só-víz háztartásra. Gyulladáscsökkentő hatását terápiában használjuk ki. A mellékvesevelőben lokálisan a katekolamin termelést fokozza.

Az androgének a dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron szulfát (DHEAS), androsztendion, tesztoszteron. ACTH a legfőbb szabályozó. Elsődleges, másodlagos nemi jelleg kialakításában játszanak szerepet. Nőkben is szerepük van a libidó fenntartásában.

A mellékvesevelő sejtjeiben katekolaminok termelődnek. Az adrenalin és noradrenalin alfa és béta receptorokon hatnak, serkentenek, vagy gátolnak. A dopamin a dopamin receptorokon hat az erekben, vizcerális simaizomzatban, perifériás és központi idegrendszerben. A katekolaminok biológiai hatása rövid. Lebontásukban többek között a mono-aminooxidáz (MAO) enzim játszik szerepet. A vizeletben metabolitok formájában ürülnek (normetanefrin, metanefrin, VMA, homovanilinsav, 3 metoxitiramin)

Hipotalamusz, hipofízis, mellékvese vizsgálata során általános labor mellett alaphormon vizsgálatokat, dinamikus teszteket, autoimmun betegség gyanúja esetén mellékvesekéreg elleni autoantitesteket, neuroendokrin tumor esetén Chromogranin A-t nézünk. Szükség esetén hormon meghatározással egybekötött szelektív vénás vérvétel is történik. Képpalkotóként hasi UH-t követően mellékvese CT-t, ennek kontrastindikációja esetén MRI-t, sz.sz.szingráfiát végzünk. Hipofízis vizsgálatára kontrasztos MRI a választandó képpalkotó, CT csak akkor jön szóba, ha MRI nem végezhető. Ha a klinikum indokoltta teszi, genetikai vizsgálatot is végzünk. FNAB-t mellékvese daganatok diagnosztikájában igen ritkán alkalmazunk. Nem tud különbséget tenni benignus mellékvese adenoma/karcinóma között, csak mellékvese karcinóma és egyéb

malignus daganat metasztázisa között. Mivel feokromocitóma esetén az FNAB krízist provokálhat, ez csak akkor végezhető el, ha előbb a feokromocitómát biztonsággal kizárták és ha az ismert egyéb malignus daganattal rendelkező betegnél a talált mellékvese daganat hátterének tisztázása klinikai relevanciával jár.

Mellékvese betegségek

Prímer aldosteronizmus

Pontos prevalenciája nem ismert, *de úgy becsülik, hogy hipertóniás betegek 5–13%-ban ez áll a háttérben.* Gyakoribb a hipokalémiás betegeknél, – de az esetek több, mint a felében hiányozhat a hipokalémia –, a terápia rezisztens hipertóniásoknál.

Leggyakoribb formái az **aldosteron termelő adenoma (APA) (60–65%), az idiopátiás hiperaldosteronizmus (IAH) ami bilaterális mellékvesekéreg hiperpláziával jár (30–35%).** Egyéb formák, mint pl. az aldosteron termelő karcinoma, vagy a familiáris formák ritkák. *APA nőkben gyakoribb, nő: férfi 2:1, általában 30–50 éves korosztályt érinti. IAH viszont négyszer gyakoribb a férfiakban és inkább a 60 éves korosztályt érinti.*

A hipertónia gyakran közepesen súlyos, vagy súlyos. Fejfájás gyakori. A hipokalémiával járó esetekben gyengeség, fáradékonyság, izomgörcsök jelentkezhetnek. Gyakoribb a metabolikus szindróma, prediabetesz, 2 tip.diabetesz mellitusz. A szervkárosodás (szív, agy, vese) kockázata is nagyobb, az érrendszer károsodása korábban jelentkezik és súlyosabb, gyakoribb a sztrók, miokardiális infarktus, pitvarfibrilláció, proteinuria mint az egyéb etiológiájú hipertóniás betegeknél.

Mikor gondoljunk rá? Hipertóniás betegnél spontán, vagy diuretikum provokálta hipokalémia, szokványos antihipertenzív szerekre nem, vagy alig reagáló, súlyos hipertónia (RR> 150/100 Hgmm), fiatal, 20 év alatti életkorban kezdődő hipertónia, családi halmozódású hipertónia esetén. Fiatal betegnél, ha kora ellenére már metabolikus eltérések, kardiovaszkuláris szövödmények is vannak, hipertónia és véletlenszerűen felfedezett mellékvese daganat együttes előfordulása esetén.

A **diagnózis** hormonális és lokalizációs vizsgálatokkal történik. Fontos a primer aldosteronizmus, az esszenciális hipertónia, a szekunder hiperaldosteronizmus hipertóniával járó formáinak elkülönítése és az eltérő kezelést igénylő (sebészi vagy gyógyszeres) primer aldosteronizmus típusainak azonosítása.

Prímer aldosteronizmusban a plazma aldosteron szint emelkedett, a renin aktivitás szupprimált. *Szűrésre a plazma aldosteron és plazma renin aktivitás (PRA) hányados, ARR meghatározását használják. Prímer aldosteronizmust valószínűsít, ha az ARR> 30 és a plazma aldosteron koncentráció> 15 ng/dl.*

Egyesek szerint megfontolandó az ARR helyett a Kaplan szerinti szűrési kritériumok használata (járó plazma aldosteron > 15 ng/dl, renin aktivitás<1 ng/ml/h.)

A vizsgálat átlagos sótartalmú étrend mellett, reggel 8–10 óra között, ülő helyzetben, éhgyomorral, normokalémiásan történik – az alacsony kálium szupprimálja az aldosteront, emeli a PRA-t. Ha az ARR primer aldosteronizmus gyanúját veti fel, akkor a diagnózis megerősítéséhez és a primer aldosteronizmus altípusainak tisztázásához további tesztek végzése szükséges. Mind a szűrővizsgálat, mind a bizonyító tesztek előtt a spironolaktont, eprelenont, Amiloridot, ösztrogént hat hétig, egyéb antihipertenzív szert – ACE gátló, ARB, nem kálium spóroló diuretikum, béta blokkoló, alfa metyldopa, Clonidin –, valamint az NSAID adását 2 hétig ki kell hagyni. Ezalatt doxazocin, prazosin, verapamil, hidralazin adható. Familiáris kórképek gyanúja esetén molekuláris genetikai vizsgálatok is végzendők. Az aldosteron termelő adenomák kicsik <2 cm, ezért képalkotókkal (CT/MRI) sokszor nehéz az APA-t lokalizálni, APA-t és IAH-t elkülöníteni. Ilyenkor hormon meghatározással egybekötött szelektív mellékvesevénás vérvétel végzése a „gold standard” vizsgálat, ami ma hazánkban sajnos csak korlátozottan érhető el, de segítséget nyújthat a SPECT CT-vel kombinált mellékvesekéreg szcintigráfia is, ami egyre több centrumban már elérhető vizsgálat.

Kezelés műtétrel és gyógyszerekkel lehet. Egyoldali aldosteron túltermelés (pl.APA, karcinóma) esetén sebészi kezelés, bilaterális aldosteron túltermelés (IAH) esetén gyógyszeres kezelés jön szóba. **Sebészeti** kezelés laparaszkopos adrenalektómia. *Műtét előtt a beteg*

normokaliémiás, normotenzív legyen. Műtét után az ellenoldali mellékvese aldosteron termelése átmenetileg szupprimált lehet, ennek legfontosabb jele a hiperkaliémia, amit bő konyhasó fogyasztással, vagy fludrokortizon adásával lehet kezelni. Ha hipokaliémiás volt a beteg, akkor ez napokon belül rendeződik, hipertónia pár hónapon belül megszűnik, vagy enyhül.

Gyógyszeres terápia IAH, műtétre alkalmatlan, vagy műtét után sem tünetmentes egyoldali APA, vagy kétoldali APA, műtéttel nem kezelhető aldosteron termelő karcinóma, metasztázis esetén jön szóba. Anti-aldosteron készítmények közül a **spironolakton** a leggyakrabban adott készítmény, dózis napi 100–200 mg is lehet. Mellékhatásként nőknél metrorrhagia, férfiaknál ginekomasztia, impotencia alakulhat ki. A szelektív aldosteron antagonistá **eplerenon** jóval kisebb mértékben hat a progeszteron és androgén receptorokra, de antialdosteron hatása is kisebb. Kezdő dózis 25 mg, maximális 100 mg. Drágább, Magyarországon primer hiperaldosteronizmusra nincs törzskönyvezve. Egyéb kiegészítő gyógyszerek a tiazid típusú/kálium spóroló diuretikumok, kalcium csatorna blokkolók (dihidropiridin típusúak antialdosteron hatással is rendelkeznek), ACE gátlók.

Ha időben történik a kórkép felismerése és kezelése, akkor a betegség prognózisa kifejezetten kedvező. Műtét után a hipertónia megszűnésének nagyobb az esélye enyhébb, rövidebb idő óta fennálló hipertónia esetén, fiatal, nem obese betegnél, nőbetegnél, ha a műtét előtt még nem alakult ki a vaszkuláris remodelling és a vesefunkció is normális volt. IAH-ban az aldosteron antagonistá kezelés szintén jó prognózisú. *Kezeletlen, fel nem ismert betegek kórlefolyása az aldosteron okozta vaszkuláris károsodás szervi szövödményeitől függ.*

Graviditásban előfordulása ritka, hipertónia kezelése graviditásban adható szerekkel történik.

Cushing betegség, Cushing szindróma

Oka a fokozott endogén glükokortikoid termelés, vagy exogén glükokortikoid hatás. Az endogen kórkép hátterében vagy a hipofízis ACTH termelő adenomája (70%), ezt **Cushing kór**nak hívjuk, vagy **ektópiás**

ACTH szindróma (15%), vagy a **mellékvese ACTH-tól független fokozott glükokortikoid termelése** (15%), mellékvesekéreg adenoma/karcinoma, ritkábban bilaterális mellékvese hiperplázia áll.

Az endogén Cushing betegség ritka, incidencia 2.5/millió/év. A Cushing kór a leggyakoribb. Bármely életkorban kialakulhat, legtöbbször a 3.–5. életévétizedben. Pubertás előtt ritka. Pubertás után nőkben jóval gyakoribb, nő-férfi arány 5–8:1. Az esetek döntő többsége sporadikus, családi előfordulás kivételesen ritka. Az ACTH termelő adenomák döntően mikroadenomák, benignusak. A mellékvese kiindulású forma a felnőttéknél az esetek közel 15% át, gyermekkorban az esetek kb. 50%-át teszik ki, bármely életkorban kialakulhat, a malignus formák jellegzetes kétcsúcsú eloszlást mutatnak, 5–15 életév és az 5.–7. életévétizedben a leggyakoribbak.

Cushing kórban a kortizol túltermelés mellett adrenális androgén túltermelés is fennáll. *Mellékvese daganatok az esetek felében csak kortizolt termelnek, ha androgéneket is termelnek, akkor nőbetegeknél hirsutizmust, virilizmust okoznak, ezek rendszerint malignusak.*

Szubklinikus Cushing syndrome, vagy szubklinikai autonóm glükokortikoid (SAGH) túltermelésről akkor beszélünk, amikor mellékvese daganat/hiperplázia esetén végzett vizsgálatok enyhe kortizol túlprodukción mutatnak, melyhez Cushing szindrómára utaló klinikum nem társul. Ez a betegek kb. 10%-ban észlelhető, de ekkor is gyakoribb a diszlipidémia, hipertónia, cukorbetegség, osteoporózis.

Cushingos beteg panaszai, tünetei



Cushing-kóros beteg

Leginkább azok a **tünetek** jellemzőek, melyek a kortizol katabolikus, negatív nitrogén egyensúlyt okozó anyagcserehatásával vannak összefüggésben, pl. bőr atrófiája, sérülékenysége, vérzékenysége, elhúzódó sebgyógyulás. Hipokaliémia miatt proximális izomgyengeség jelentkezik. Osteoporózis miatt gyakori a csonttörés. Hipertónia, alvási apnoe szindróma, hangulati élet zavara, kongnitív funkciók csökkenése, libidó csökkenés, infertilitás, nőknél hirzutizmus, androgén alopecia, mensruációs cikluszavar okozhat panaszt. Opportunista infekciók, bőrön, körmon gombás fertőzések alakulnak ki. Hemosztázis zavar miatt négyszer gyakoribb a tromboembóliák előfordulása. A betegek híznak, jellegzetes külleműek; holdvilágarc, bőlénypúp, centrális zsírlerekódás, főleg a hason, de emlőn, csípőn is 1 cm-nél szélesebb livid striák. A Cushing betegség bármely formájában lehet intermittáló a kortizol fokozott termelődése. Ilyen esetekben tünetmentes és panaszos időszakok váltakozhatnak, ezért sokszor nehéz a diagnózis felállítása.

Diagnózis a glükokortikoid túlprodukción, a napszaki ritmus megszűnésének igazolásán nyugszik. Ezek kimutatására szűrő vizsgálatokat végzünk, majd a további vizsgálatok az ACTH függőség eldöntésére, a betegség kiindulási helyének meghatározására irányulnak. Dinamikus tesztek, vér/vizelet/nyál kortizolt, ACTH-t, hiperandrogen tünetek esetén mellékvese androgéneket, lokalizálásra képalkotókat, valamint általános labor vizsgálatot is végzünk, mely során 30–40%-ban manifest cukorbetegség, 20–30%-ban prediabetes, hipokaliémia, aterogén lipid profil, szekunder poliglobulia, abszolút és relatív limfocitopénia, eosinopénia igazolódik. A vizelet/nyál kortizol szintje a plazmában keringő szabad kortizol koncentrációjával arányos, míg a plazma kortizolnál a szabad és fehérjéhez kötött frakciót is méri, így értékét a kötőfehérjék szintje befolyásolja, amit számos betegség – pl. vese/máj –, gyógyszer módosíthat.

Egészséges egyénnél kis adag szintetikus glükokortikoid is maximális kortizol szuppressziót okoz. Ha a kortizol nem szupprimálható, akkor endogén glükokortikoid túlprodukción van, ezt nézzük a dexametazon szuppressziós tesztekkel. Szűrésre a kis dózisú tesztek használjuk (rövid, úgynevezett overnight és hosszú teszt) Mind a rövid, mind a hosszú tesztnél 1.8 ug/dl (50 nmol/l) plazma kortizol a”cut off” érték. Ennél ala-

csonyabb kortizol értéknél hiperkortizolizmus valószínűsége kicsi, de tudnunk kell, hogy lehet álpozitív is az eredmény pl. pseudo Cushing betegségben – alkoholizmus, pszichiátriai betegségek –, vagy ha a gyógyszer felszívódása gátolt, vagy lebomlása más gyógyszer által fokozott, pl. karbamazepin. A vizelet kortizol vizsgálatával szintén a glükokortikoid túlprodukción nézzük. Itt ismerni kell a kreatinint is, mert ha GFR <30, a kortizol ürítés jelentősen csökken. A napi kortizolürítés változékonysága miatt a vizsgálatot 2–3 alkalommal kell elvégezni. A referencia tartomány négyszerest meghaladó érték utal Cushing betegségre. A napszaki ritmus megszűnésének tisztázására, mivel ilyenkor nem csökken megfelelő szintre az éjszakai kortizol, éjjeli kortizolt nézünk. Erre a nyálkortizol gyűjtés a legcélszerűbb. Otthoni körülmények között, stresszmentesen elvégezhető. Diagnosztikai értéke a legnagyobb, szenzitivitása és specificitása 95–98%. Hűtőben tárolva egy héten át is stabil, lefagyasztva tovább is eltartható. Főleg ciklikus Cushing és 5 év feletti gyermekek vizsgálatára alkalmas.



Nyálkortizol mintavételi cső

Normális, ha éjjélkor nyálkortizol <4.0 nmol/l (<0.15 ug/dl). Cushing szindróma kizárásához 2 normális eredményű nyálkortizol kell. Cushing szindrómát valószínűsít ha >22 nmol/l (>0.8 ug/dl). Plazmakortizol hátránya, hogy kórházi körülmények között nézhető csak. Normális, ha éjjélkor <50 nmo/l (<1.8 ug/dl).

Ha endogén hiperkortizolizmus igazolódott, akkor a következő lépés az ACTH függőség megállapítása ACTH nézésével. ACTH dependens kórképet hipofízis adenoma, vagy ektópiás ACTH/és vagy CRH termelés okozza. Ezek elkülönítésére további dinamikus tesztek végzése szükséges. A két kórképet legmegbízhatóbban a szinus petrózus inferior vérvétellel lehet elkülöníteni, ez a „gold standard” vizsgálat.

Képalkotóként Cushing kórban hipofízis kontrasztos MRI, mellékvese eredetű Cushing szindrómában hasi UH-t követően hasi CT a

választandó vizsgálat. Mellékvese szcintigráfia dignitás eldöntésében segít, malignus folyamat nem halmozza az izotópot. *FNAB nem segít, nem tud különbséget tenni benignus mellékvese adenoma/karcinóma között.* A döntően neuroendokrin tumor okozta ektópiás ACTH/CRH termelő daganatoknál lokalizációra CT/MRI, nyaki UH, szomatosztatin receptor szcintigráfia, ennek negativitása esetén MIBG szcintigráfia végzése ajánlott.

Kezelés

Mind a mellékvese eredetű Cushing szindrómában, mind a Cushing kórban kezelésként **elsősorban műtét** javasolt, **gyógyszeres** kezelést, melynek célja az ACTH/mellékvesekéreg hormon termelésének csökkentése általában műtéti előkezelésként, vagy műtét sikertelensége esetén alkalmazunk. Mellékvese eredetű Cushing szindróma miatt elsősorban laparaszko-pos adrenalektomia, nagyméretű, malignus daganatoknál nyílt műtét jön szóba. Egyoldali kortizol termelő mellékvese daganat esetén a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely szupprimált, ezért az ellenoldali mellékvese atrófiázott, így a daganat eltávolítását követően átmenetileg hipadrénia alakul ki, mely miatt a beteg glükokortikoid adását igényelheti. Két oldali mellékvese eltávolítást követően mineralokortikoid adását is be kell állítani. Cushing kóros betegnél hipofízis műtét, eredménytelenség esetén újabb műtét, sugárterápia, esetleg két oldali adrenalektomia végzése jön szóba. *Sikeres műtét után is 20% az 5 év utáni recidíva. Mindezt figyelembe véve hipofízis műtéttel a betegek csak 50–60%-ban érhető el teljes gyógyulás.* Műtét után többségben átmeneti hipokortizolizmus alakul ki, a beteg hidrokortizon pótlást igényel, van, hogy évekig.

Az ektópiás Cushing szindróma nem hipofízis/hipotalamusz eredetű ACTH/CRH termelő daganat okozta tünetegyüttes, ahol a klinikai képet a hiperkortizolizmus és a daganatos betegség tünetei adják. Leggyakrabban bronchus karcinoid okozza. Kezelés részben onkológiai, részben endokrinológiai.

Cushingos beteg gyógyulásának jele, ha a laboratóriumi/klinikai eltérések rendeződnek, diabetesz, hipertónia kezelhetővé válik, csont-

sűrűség javul, pszichiátriai tünetek is javulnak. *Előfordul, hogy a Cushing betegség aktív szakában tünetet nem okozó szervspecifikus, vagy szisztémás autoimmun betegség a Cushing gyógyulása után válik aktívvá. (pl. reumatoid arthritisz, autoimmun pajzsmirigy betegség).*

Pseudo Cushing szindróma a Cushing-szindrómát utánozó állapotokat, betegségeket nevezzük. Ezek közül a leggyakoribbak a graviditás, kezeletlen cukorbetegség, alvási apnoe szindróma, krónikus fájdalom/ stressz, alkoholizmus, pszichiátriai betegségek, leggyakrabban a depresszió, extrém kövérség, PCOS. Kevésbé progresszív, a háttér-betegség kezelésével megszűnik. Sokszor nehéz az elkülönítés.

Iatrogen Cushing szindróma glükokortikoid készítmények adása esetén léphet fel. Ilyenkor az ACTH, kortizol, DHEAS szupprimált. Tartós glükokortikoid kezelésben részesülő betegnél a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely szupprimált, ezért ha a szteroid kezelés 1–2 hónapnál hosszabb, hipadrénia elkerülésére a szteroidot csak lassan, fokozatosan, hetek alatt szabad leépíteni. Ha glükokortikoid megvonási tünet jelentkezne, akkor kis dózissal, 10–20 mg hidrokortizon adása javasolt, amit a klinikai tünetek függvényében lehet csökkenteni, majd elhagyni.

Tartósan fenálló Cushing szindróma az általa kiváltott másodlagos betegségek miatt elsősorban a kardiovaszkuláris morbiditást növeli, a mortalitás akár a várható mortalitás ötszörösére emelkedhet. Megfelelő kezeléssel a benignus mellékvese-daganatok/hiperpláziák által kiváltott Cushing-szindróma kórjóslata jó. A sikeresen operált és tartós remisszióban lévő egykori Cushing kóros betegek fokozott morbiditása és mortalitása azonban hosszú távon is magas marad. Mellékvesekéreg karcinóma, malignus daganatokhoz társuló ektópiás ACTH/CRH szindróma prognózisa műtét, onkoterápia ellenére kedvezőtlen.

Graviditásban fertilitási problémák miatt Cushing betegség extrém ritka.

Mellékvesekéreg elégtelenség

Prímer mellékvesekéreg elégtelenség az Addison kór, melyben a mellékvese elégtelen működését kiváltó ok valamennyi mellékvese eredetű

szteroid képzésének csökkenését, vagy megszűnését okozza. A mellékvesekéreg külső zónájának nagyobb sérülékenysége miatt az aldoszteron képzés csökkenése jóval megelőzheti a kortizol, androgén szekréció károsodását, ezért az izolált hipoaldoszteronizmus az Addison kór korai előjelezője is lehet.

Addison kór prevalencia 93–140/1 millió lakos, incidencia évente 4.7–6.2/1 millió lakos, többsége fiatal felnőtt, 40 éves korban a leggyakoribb, női dominancia jellemzi.

Oka a mellékvesekéreg állományát roncsoló, infiltráló betegségek (leggyakoribb az autoimmun folyamat 60%, régebben tbc.volt a leggyakoribb, granulomatózus betegségek, két oldali mellékvese bevérzés, metasztázis, két oldali adrenalektomia, stb.), a szteroid bioszintézisben résztvevő enzimek veleszületett (pl. kongenitális adrenális hiperplázia CAH), vagy szerzett működészavara (szteroid bioszintézist gátló gyógyszerek), vagy a mellékvesekéreg veleszületett örökletes betegségei miatt elégtelen szteroid termelés.

Az autoimmun adrenalitisz legtöbbször az autoimmun poliglanduláris szindróma (APS) részeként jelentkezik. A betegek mintegy felében életük során egyéb autoimmun betegség is kialakulhat. Felnőtt korban leggyakoribb a II típusú APS, melyben az Addison mellett autoimmun pajzsmirigy betegség és/vagy 1 tip.diabetes mellitus és egyéb autoimmun betegség (pl.Sjögren, miasténia, cöliákia, anémia perniciososa) jelentkezhet, *fertilis korú nők 10%-nál korai petefészek kimerülés is felléphet.* Az esetek egy részében családi halmozódás figyelhető meg.

A krónikus primer mellékvesekéreg elégtelenség **tünetei** legtöbbször lassan alakulnak ki. Korai tünet a *fáradékonyság, mely este a legkifejezettebb, ekkor a reggeli értékhez képest tovább csökkennek az egyébként is csökkent hormonok.* Súlyvesztés, székelési panaszok, hasi fájdalom, fogyás, bőr-és nyálkahártya hiperpigmentáció – ez utóbbi oka az ACTH melanocita stimuláló hatása –, csökkenő testszörzet/szeméremszörzet, só-éhség, elektrolitzavar miatt miopátia, ortosztatikus hipotónia, „javuló” szénhidrát anyagcsere, főleg gyermekekben spontán hipoglikémia hajlam, nőknél amenorrea, korai menopauza a legjellemzőbb tünetek.



Egy Addisonos és egy egészséges ember keze

Centrális, szekunder/tercier mellékvesekéreg elégtelenség hipofízis/hipotalamuszt ért károsodás, ritkán autoimmun hipofizitisz következtében alakul ki. Utóbbi kiváltásában biológiai és immunmoduláns szerek is szerepet játszhatnak. Tünetei hasonlóak, mint az Addison kórnak, de itt nincs barnás bőrpigmentáció, s mivel az aldoszteron képzés normális, hiperkalémia, hiponatrémia ritkábban alakul ki.

Mellékvesekéreg elégtelenség fokozatai; látens, manifeszt, krízis, kóma. Gyakran a krízis lehet az első megjelenés, amikor is az addig látens mellékvesekéreg elégtelenség valamilyen kiváltó ok hatására manifesztálódik. Kiváltó ok lehet stressz, infekció okozta szepszis, műtét/fizikai terhelés, szülés, trauma, antikoaguláns okozta vérzés. Okozhatja mindkét mellékvese, vagy a hipofízis akut károsodása is, amit leggyakrabban bevérzés, keringési zavar okoz. *Gyógyszerek közül kortizol metabolismusát fokozók – pl.barbiturát, diphedan, rifampicin –, pajzsmirigy hormon válthat ki krízist. Ezért fontos a hipotireózis szubtitúciós kezelésének megkezdése előtt tisztázni, hogy fennáll-e egyidejű mellékvesekéreg elégtelenség is. Ha erre nincs mód, de felmerül a gyanú, akkor hidrokortizon adása mellett kell a T4-t beállítani. Fordítva is igaz, hogy T4 terápia mellett romló általános állapot felveti mellékvesekéreg elégtelenség gyanúját.* A krízis életet közvetlenül veszélyeztető állapot, mivel az elégtelen mellékvesekéreg működés miatt a szervezet nem tud az aktuális állapotnak megfelelő glükokortikoid mennyiséget termelni, így nem tud a stressz helyzethez alkalmazkodni. **Tünetei** keringési sokk, mellkasi fájdalom, akut hasi katasztrófa, tudatzavar, kóma, hipoglikémia miatt epileptiform görcsök, kezdetben láz, majd hipotermia. **Krízis ITO-s kezelést igényelhet.**

Mikor gondoljunk primer mellékvesekéreg elégtelenségre? Például ha fiatal nőbetegünk fogy, test-szörzetét veszti, bőre barnul, amenor-

reas lesz. Talált primer hipotireozis miatt kapott levotiroxintól rosszabbul lesz. Vagy ha például az 1. típusú cukorbetegségben szenvedő betegek egyre csökken az Inszulin igénye.

Addison kór diagnózisát alacsony reggeli bazális kortizol és – a feedback-nek megfelelően – magas ACTH együttes fennállása nagy valószínűséggel alátámasztja, vagyis ha a plazma kortizol reggel $<5 \text{ ug/dl}$ (140 nmol/l), vagy a nyálkortizol $<1.8 \text{ ng/ml}$ (5 mmol/l) és ehhez magas ACTH, legtöbbször $> 1000 \text{ pg/ml}$ társul. Ha plazma kortizol $\geq 20 \text{ ug/dl}$ (550 nmol/l), nyálkortizol $\geq 5,8 \text{ ng/ml}$ (16 nmol/l) akkor Addison biztonnával kizárható. Ha bizonytalanság van, akkor ACTH stimulációs tesztet (Synacthen teszt) kell végezni. Labor vizsgálat során többségében normocitás, normokróm anémia, anémia pernicioza társulása esetén makrociter anémia-, eosinofília, relatív limfocitózis, hipoglikémia, mérsékelt hiperkalcémia, hiponatrémia, hiperkalémia, azotaemia, metabolikus acidózis észlelhető. EKG-n hiperkalémiára utaló eltérések, csúcsos T, alacsony p hullám, kiszélesedett QRS, vezetési zavar. Autoimmun adrenalitiszben mellékvesekéreg elleni antitestek kimutatása, örökletes betegségek gyanúja esetén genetikai vizsgálat javasolt. *Mellékvese képző, CT vizsgálata csak akkor indokolt, ha nem autoimmun betegségről van szó.* Szekunder/tercier mellékvesekéreg elégtelenségben alacsony kortizol mellett alacsony az ACTH, ekkor egyéb hipofízis trophormon szint is alacsony lehet. Képzőként hipofízis MRI jön szóba.

Kezelés

Krónikus kezelés primer mellékvesekéreg elégtelenségben mineralokortikoid és glükokortikoid pótlásból áll, szekunder, terciár mellékvese elégtelenségben csak glükokortikoid pótlás kell, itt a dózis kisebb, mint a primer formában. Posztmenopauzában lévő nőknél indokolt esetben androgen pótlás is szóbajön.

Glükokortikoid pótlás jelenlegi leggyakoribb séma szerint rövid hatású hidrokortizonnal történik, 20–30 mg/die, 2–3 részletre osztva, kortizol napszaki ritmusához igazítva reggel a nagyobb adag. Hátrány, hogy reggel alacsony a kortizol szint. Ezt kivédendő az esti órákban hosszú hatású készítménnyel való kombináció is szóbajön, pl. 0.25

mg.dexametazonnal, ekkor viszont az éjszakai kortizol szint nő. Létezik már módosított felszabadulású dual –release hidrokortizon tbl.is, melynek napi egyszeri adása jól követi a kortizol cirkadián ritmusát, a tabletta gyorsan felszabaduló külső része reggel magas kortizol koncentrációt, majd lassan felszabaduló belső része a nap többi részében stabil kortizol szintet biztosít. Primer betegségben csökkenti a kortizol igényt, javítja a betegek életminőségét, de ugyanez nem mondható el a szekunder betegségben szenvedőkre. Nálunk még nincs forgalomban. A hidrokortizonnak minimális mineralokortikoid hatása is van.

Mineralokortikoid pótlás Fludrokortizonnal történik, 0.05–0.2 mg/die, napi 2 egyenlő részre osztva.

Androgen pótlásként **Dehidroepiandrosteron** adása elsősorban azoknál a menopauzában lévő nőknél jön szóba, akiknél a fenti terápia mellett nincs megfelelő eredmény. Életminőséget, libidót javítja. 25–50 mg/die.

Krízis kezelése; 100 mg.hidrokortizon infúzióban, majd 50–100 mg.i.v/ 6 h., 2–3 liter 0.9%-s NaCl, hipoglikémia esetén cukor infúzió, széles spektrumú antibiotikum. Ha felmerül a krízis gyanú, hidrokortizont területen is azonnal be kell adni. Adott esetben intramuszkulárisan is beadható.

Fel kell hívni a betegek, orvosok figyelmét a szubsztitúciós dózis növelését igénylő helyzetekre, a krízis állapotban szükséges teendőkre. Erre jó a gondozás során adott beteg/orvos tájékoztató kártya.

Ellenőrzés a klinikai állapot, rutin labor, elektrolitok, vérnyomás alapján.

Addison kórban a standard halálozási mutató kardiovaszkuláris és infekciós okok miatt az átlagpopuláció kétszerese. A betegek prognózisa jól beállított hormonpótlás mellett kedvező. A mortalitást a felismeretlen és kezeletlen Addison krízis, vagy a háttérben álló kedvezőtlen lefolyású alapbetegség növelheti.

Graviditásban hidrokortizon dózisát általában nem kell emelni. Szüléskor szükséges hidrokortizon infúzió (50–100 mg.), illetve graviditás elején jelentkező hányás esetén lehet még szükség adására. Mineralokortikoid dózisát a 3. trimeszterben hipertónia, ödéma miatt általában csökkenteni kell. Szoptatás alatt hidrokortizon terápia mehet, anyatejbe való kiválasztódása $<0.5\%$.

Feokromocitóma

Mellékvesevelő katekolamin termelő neuroendokrin sejtjeinek daganata. *Ritka daganat. Incidencia évente 0.3–0.8/100 000 lakos. Az összes hipertóniás eset mintegy 0.1–0.6%-a. A véletlenszerűen felfedezett mellékvese daganatok, incidentalomák kb. 1.5–23%-a. A feokromocitóma kb. 10–15%-a klinikailag felismeretlen marad, mivel gyakori a tünetmentes forma. Leggyakoribb a 4.–5. életévtizedben.* Lehet gyermekkori, sporadikus, vagy öröklődő, bilaterális, extraadrenális, másnéven paraganglioma, benignus és malignus. Régen mindegyik arányát 10%-nak gondolták, mára ez módosult. 80% mellékvesevelőben, 20% extraadrenális elhelyezkedésű. Familiaris formák a MEN 2, von Hippel-lindau szindróma (VHL), neurofibromatosis 1-s tipusa (NF1), öröklődő paraganglioma szindrómák. A sporadikus formák is ~50%-a csírasejtes/testi sejtes mutáció talaján alakul ki. A három fő katekolamin mellett – adrenalin, noradrenalin és dopamin –, egyéb mediátorokat is termelhet, ami változatos klinikai tünetekkel jár.

A **tünetek** a szekretált anyagtól, szekréció gyakoriságától, daganat helyétől függnak, a tünetek többsége a katekolaminok fokozott elválasztásával kapcsolatos. Típusos klinikai kép a vérnyomásemelkedés, elsápadás, fejfájás, tachikardia, verejtékezés, pánik, szorongás, lehet kipirulás is. A hipertónia lehet rohamokban jelentkező, vagy tartós, lehet ortosztatisz hipotónia, elsősorban az adrenalin termelő tumoroknál. Ezek a tünetek elsősorban a mellékveséből kiinduló tumorokra jellemző, az *extraadrenális tumorok kevésbé járnak jellegzetes tünetekkel*. Ritkán normális vérnyomás és tartós hipotonia is előfordulhat, elsősorban a dopamin termelő paragangliomák esetében. Krízis állapothoz vezethet a műtéti anesztézia, illetve a daganatot ért mechanikai hatás, vagy gyógyszerek is okozhatnak krízis állapotot, pl. rtg. kontrasztanyagok, MAO gátlók, béta blokkolók, vagy tiramin tartalmú ételek (sajt, vörösbor). Az extraadrenális paragangliomák okozta tünetek változatosak lehetnek. Hugyhólyag falában lévő daganat vizeléskor okozhat például hipertóniás krízist. Képalkotó vizsgálatok gyakoribb alkalmazásával egyre többször fedeznek fel véletlenszerűen tünetet nem okozó feokromocitómát. Időnként térszűkítő hatásuk miatt kerülnek felfedezésre.

Hajlamosít kardiovaszkuláris betegségre, ami akut miokardiális tör-ténés, szívelégtelenség, malignus ritmuszavar, hipertrófiás kardiomiopátia, disszekáló aorta aneurizma, cerebrovaszkuláris tör-ténés, mezen-terialis iszkémia képében fordulhat elő. Metabolikus hatásai miatt gyakori a hiperglikémia.

Mikor gondoljunk rá? Szokatlan megjelenésű hipertónia gyerekekben, fiatal felnőttben. Hipertónia jellegének megváltozása, pl. az eddig egyensúlyban lévő hipertónia labilissá válik. Paroxizmusos, kezelésre refrakter hipertónia. Anesztézia, sebészeti beavatkozás, vajúadás vagy angiográfiás kontrasztanyag alkalmazása esetén jelentkező hipertónia, vagy hipotónia. MAO bénítók, nem szelektív béta blokkoló adása kapcsán fellépő hipertóniás krízis. Ismeretlen eredetű shock, mellékvese incidentaloma, fiatal hipertóniás betegnél fellépő diabetes mellitusz, öröklődő feokromocitóma gyanú. Ismeretlen eredetű dilatatív kardiomiopátia, vagy stressz (Tako-stubo) kardiomiopátia esetén. Például a közelmúltban egy 38 éves fiatal nőbetegünknel ITO-s ellátást igénylő súlyos állapot, stressz kardiomiopátia hátterében bevérzett feokromocitóma okozta krízis állt. Állapotrendeződés után sikeres laparaszko-pos adrenalektomia történt. Vagy ha a fiatal, pánik rohamokkal küzdő betegünk minden pszichiátriai kezelés ellenére egyre betegbb lesz. Múlt évben egy 40-es éveit elején járó, addig pszichiátrián pánik rohamok miatt gyakran kezelt nőbetegét veszítettünk el, akinél incidentálisan felfedezett mellékvese daganat miatt kértek csak hormonális kivizsgálást. Rohamát látva egyértelműen feokromocitómás krízist véleményeztünk, ami igazolódott is. Sajnos a beteg a mellékvese műtét előtt, feltételezhetően akut kardiovaszkuláris tör-ténés miatt hirtelen meghalt.

Diagnózis a katekolamin túltermelés biokémiai kimutatásán, lokalizációs vizsgálatokon, tumormarker nézésén alapszik. A katekolaminok és metabolitjaik kimutatása leggyakrabban 24 órás gyűjtött vizeletből történik, ha lehet, roham alatti gyűjtést végzünk (savas közeg, sötét edény) vizelet kreatinin ürítés meghatározása mellett. Elsősorban metabolitokat nézünk, mert ezek képződése az epizódikus katekolaminokéhoz képest folyamatos. Álpozitív eredményt adhatnak különböző ételek, pl. magas noradrenalin tartalmú babán, ananász, kávé, kakaó. Egyes gyógyszerek, betegségek emelhetik, mások csökkenthetik a talált

értékeket. A *chromogranin A* a neuroendokrin daganatok tumormarkere, feokromocitómás betegen érzékenysége 80% felett. Koncentrációja a daganat méretével arányos, műtét után követésre is alkalmas. Képalkotó: UH, CT, MRI, MIBG szcintigráfia, szükség szerint. szomatosztatin receptor szcintigráfia. *Genetikai vizsgálat fiatal korban megjelenő betegség, bilaterális, vagy többszörös daganat, paragangliomák esetében jön szóba.*

Terápia: műtét, laparoscopos adrenalektomia. Műtét előtt legalább két hétig kell gyógyszeres előkezelés. Műtét előtti gyógyszeres beállítás megfelelő, ha a vérnyomás fekvő kisebb, mint 160/90 Hgmm, állva nagyobb, mint 80/45 Hgmm. Mit adjunk? Alfa blokkoló, e mellé kalcium csatorna blokkolók, ACE gátlók, ARB-k. *Nem szelektív béta blokkoló (BB) csak alfa blokkoló előkezelést követően adható.* A nem szelektív BB az értágulásért felelős béta 2 receptorokat is gátolja, melyek fontosak a katekolaminok alfa receptorokon megvalósuló érszűkületi hatás ellen-súlyozásáért. Ezért, ha nem szelektív BB-t alfa blokkoló előkezelés nélkül adunk, hipertóniás krízist tudunk provokálni. Alfa blokkoló előkezelést követően adott BB-val a tachikardia jól kezelhető.

Malignus feokromocitómát illetően jelenleg nem rendelkezünk malignitást egyértelműen bizonyító biokémiai, vagy szövettani markerrel. Gyakorlatban a klinikai kép, metasztázisok, daganat revidiva jelezhet malignitást. Az >5 cm-nél nagyobb, vagy extraadrenális lokalizációjú daganatnál nagyobb az esély a malignitásra. Metasztázisok sokszor 10 év múlva is jelentkezhetnek. Kezelésük katekolamin termelést gátló gyógyszerek, J131 MIBG izotóp, tirozin kináz gátlókkal történik.

Feokromocitóma műtéti halálozása <3%. Sikeres műtétet követően a katekolamin túltermeléssel járó tünetek megszűnnek, egyes esetekben azonban az érkárosodással összefüggő hipertónia megmaradhat. Ha ezzel összefüggő volt a dilatatív kardiomiopátia, akkor visszafejlődhet. Ha a súlyos hipertónia műtét után is fennmarad, akkor sikertelen műtét, vagy metasztázis állhat a háttérben. Benignus feokromocitóma 5 éves túlélése >95%, malignus kb. 45%, többszörös metasztázis esetén ennél is kisebb. A beteget élete végéig követni kell.

Feokromocitóma **graviditásban** ritka, öröklődő formákban fordulhat elő, ezért fontos az érintett családokban a *prekonceptiónális szűrés*. Az

uterus növekedése, magzat mozgása válthat ki katekolamin kiáramlást, ennek megfelelő tünetet okozva. Első trimeszterben, második trimeszter 23. hetéig interrupció, feokromocitóma műtét javasolt. Később a magzat érettségéig várni kell, majd a császármetszést össze kell kötni a tumor eltávolításával. Terápia alfa blokkoló, sz.sz.ezt követően béta blokkoló.

Hiperandrogenizmus (férfiasan szőrös nő)

Fontos elkülöníteni a hipertrichózist és a hirsutizmust. **Hipertrichózis** a szekunder nemi jellegtől független, a lanugó szőrzetnek nem androgén függő régióban való megerősödését jelenti, mely körülírtan vagy generalizáltan jelentkezhet, elsősorban a végtagokon szokott megjelenni. **Hirsutizmusról** akkor beszélünk, ha nőkben a fokozott szőrnövekedés ott jelentkezik, ahol elsődlegesen androgén érzékeny szőrtüszők vannak jelen, *ilyenkor férfias szőrzet alakul ki* (bajusz/szakálképződés, fokozott szőrnövekedés mellkas, has, hát, comb területén). Az esetek jelentős részében a hiperandrogén állapot első jelei már a kamaszkorban megnyilvánulnak. A *hiperandrogenizmus a reprodukív korú nők 5-10%-t érinti*. Lehet mellékvese, vagy petefészek eredetű, vagy a policisztás ovárium szindrómában (PCOS-ban) kevert, okozhatja hiperprolaktinémia, mely a mellékvesekéreg eredetű androgének termelődését fokozza. Tünetei a hirsutizmus, androgén alopecia, akné megjelenése, menszruációs zavar, infertilitás. Akné kamasz lányok 20%-ban megfigyelhető. *Patológiás akkor, ha 20 éves kor után indul és/vagy szokványos kozmetikai kezelésre nem reagál, főleg, ha hozzá menszruációs cikluszavar is társul.* Az androgén alopecia homlok, fejtetőre lokalizálódik, később diffúz hajhullás is jelentkezik. Ha a hirsutizmushoz másodlagos férfi nemi jelleg is társul (mélyülő hang, férfias testalkat, klitorisz hipertrofia), akkor beszélünk *virilizációról*. *Ekkor petefészek és mellékvesekéreg malignus daganatra kell elsősorban gondolni. Kivizsgálás, kezelés nőgyógyász endokrinológus feladata.* Antiandrogen terápiát elsősorban nőgyógyászati kórképekben, glükokortikoid kezelést szteroid bioszintézis veleszületett zavarai, pl.klasszikus kongenitális adrenális hiperpláziában (CAH)-ban, szteroid bioszintézist gátló szereket hiperandrogenizmus-

sal járó mellékvesekéreg karcinoma/Cushing betegség esetén adunk. Túlsúlyos nőnél a szabad androgén szinteket csökkentő fogyás is kedvező hatású lehet. Fontos tudni, hogy idősödő nőknél szakál/bajusz helyén megjelenő kevés férfias szőrzet, haj mennyiségének, minőségének romlása hátterében általában nem betegség, hanem a csökkent ösztrogén szint következtében kialakuló relatív androgén túlsúly áll.

A **kongenitális adrenális hiperplázia (CAH)** a mellékvese szteroid bioszintézisében szerepet játszó valamelyik enzim csökkent működése következtében alakul ki. Örökletes enzimhibák, tarka klinikai képpel. *Leggyakoribb > 95% a 21-hidroxiláz defectus. Gyakorisága 1:14000, 70%-a sóvesztő forma, de a késői kezdetű, nem klasszikus CAH gyakoribb.* **Klasszikus CAH-ban** az enzimdefectus miatt kialakuló elégtelen kortizol termelés, fokozott ACTH szekréció következtében androgén túltermelés, hiperandrogén tünetek lépnek fel. Az elégtelen glükokortikoid termelés mellett a mineralokortikoid termelés is elégtelen lehet, mely újszülött korban hányással járó súlyos kórképet okoz. Lánymagzatokban maszkulinizáció lép fel. Hidrokortizon mind a hipadrénia, mind a hiperandrogén tüneteket csökkenti, szükség szerint. fludrokortizon adása is indokolt. A **nem klasszikus forma, late onset CAH** általában a serdülő korban kezdődik, tünetek enyhébbek, szteroid adását nem, vagy csak átmenetileg igényli.

A *klasszikus CAH-s anyák lánymagzatában létrejövő maszkulinizációt ma már prenatális vizsgálattal, kezeléssel meg lehet előzni. Ha a családban már született érintett lánygyermek, akkor a következő graviditás előtt mindkét szülőt megvizsgálják. Ha a partner is érintett, akkor az anyának hidrokortizon helyett dexametazont adnak, ami átmegy a placentán, gátolja a hordozó lánymagzat virilizációját. A 8–10. héten genetikai vizsgálatot végeznek. Ha betegséget hordozó lánymagzatot találnak, a már elkezdett dexametazont a terhesség végéig folytatják. Ha nem érintett a magzat, akkor hidrokortizonra visszaállnak. A várandós gondozás során esetleges hipertónia és diabétesz kialakulása irányában a gravida fokozottan ellenőrizendő. Ajánlott későbbiekben az újszülött tartós követése. Nem klasszikus CAH-s anyát nem kell kezelni, mert magzata nem virilizálódik.*

Mellékvese betegek gondozásában, az öröklődő, családi halmazódású kórképek felkutatásában, preconcepcionális felismerésében az endokrinológus mellett a családorvosnak is jelentős szerepe van.

Irodalom

1. Magyar Imre-Petrányi Gyula: A belgyógyászat alapvonalai. 1986
2. A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve 2001 Medicina Könyvkiadó.
3. Belgyógyászati diagnosztika Petrányi Gyula 2009. Medicina Könyvkiadó
4. A belgyógyászat alapjai Tulassay Zsolt Medicina Könyvkiadó 2007
5. Klinikai Kémia Szarka András, Keszler Gergely. Digitális Tankönyvtár 2014
6. Balázs Csaba, Rácz Károly: Macro-TSH diagnosztikus és terápiás jelentősége Hashimoto-thyreoiditis betegekben. Orvosi Hetilap 2017.158.évfolyam, 34 szám. 1346–1350
7. Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve Medicina Könyvkiadó 2017
8. Lakatos Péter, Takács István: Pajzsmirigy betegségek az orvosi gyakorlatban. SPRINGMED Kiadó 2017.
9. A kalcium anyagcsere és zavarai. Semmelweis.hu
10. I Belgyógyászat diagnosztika. Digitális tankönyvtár
11. Christopher S Kovacs: Calcium Metabolism during Pregnancy and Lactation, MD Faculty of Medicine – Endocrinology, Health Sciences Centre, Memorial University of Newfoundland Canada March 10. 2015.
12. Norman et al. Clinical Endocrinology 2009 July 71 (1). 104–109 Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention
13. L M Mongioi et al: Dual-release hydrocortisone treatment: glycometabolic profile and health-related quality of life. Endocrin Connection. 2018 Jan; 7 (1) 211–219.

Dyspepsia

Bizonytalanul definiált tünetegyüttes. A szó görög eredetű, jelentése „rossz emésztés”; a jelenlegi terminológia szerint olyan tünetegyüttes, amelyben a has felső részére lokalizált dyscomfort, fájdalom, étkezés utáni teltségérzés, étkezés során korai teltségérzés, étvágytalanság, böfögés, émelygés, hányás, a has felső részének felfúvódása, epigastriális égés, regurgitatio egyike másika, vagy ezek közül egyszerre több tünet egyszerre jelentkezik. Nyilvánvaló, hogy a dyspepsia fogalma csak „munkadiagnózisként” használható; a gyakorló orvos – gyakran nehéz – feladata, hogy az aspecifikus tünet/tünetek hátterében megtalálja a valódi organikus vagy funkcionális kórokat.

Epidemiológia. A dyspepsia rendkívül gyakori, szerény becslések szerint is a felnőtt lakosság 25%-ában előfordul.

Kórok. Az alábbiakban feltüntetjük a dyspepsia legfontosabb okait.

- GYOMOR-BÉLRENDSZER
 - ♦ GERD
 - ♦ gyomor- vagy nyombélfekély
 - ♦ tumorok (nyelőcső, gyomor, ritkán vékonybél)
 - ♦ étel-intolerancia (laktóz: a lakosság 30%-a!)
 - ♦ funkcionális dyspepsia
 - ♦ gastroparesis (diabetes, postinfectios, scleroderma)
 - ♦ mesenterialis ischaemia
 - ♦ coeliacia
 - ♦ alcoholos gastritis

- EXTRA-GASTROINTESTINALIS BETEGSÉGEK

- ♦ diabetes mellitus
- ♦ szívelégtelenség
- ♦ cardialis ischaemia (elsősorban alsófali)
- ♦ tumorok
- ♦ terhesség
- ♦ veseelégtelenség
- ♦ hypothyreosis
- ♦ hyperparathyreosis
- ♦ Addison-kór

- HASNYÁLMIRIGY ÉS EPEBETEGSÉGEK

- ♦ cholecystolithiasis
- ♦ choledocholithiasis
- ♦ pancreatitis (acut; chronicus)
- ♦ pancreas-tumor
- ♦ epehólyag vagy epeúti tumor
- ♦ chronicus hepatitis
- ♦ májtumor

- GYÓGYSZER MELLÉKHATÁSOK (leggyakoribb)

- ♦ aszpirin és egyéb NSAID
- ♦ metformin, acarbose
- ♦ nitrát, chinidine,
- ♦ levodopa
- ♦ altatók
- ♦ digitalis
- ♦ kálium-klorid
- ♦ steroidok
- ♦ ösztrogének, gemfibrozil, vas-sók, teofillin

Diagnózis; differenciáldiagnózis. Fontos az anamnézis gondos felvétele, amelynek során értékelnünk kell a panaszok jellegét, a tünetek étkezéssel, ételfajták elfogyasztásával való esetleges összefüggését, a különböző tünetek együttállását, súlyosságukat, időben progresszív vagy stationer manifesztációját, a beteg pszichéjét, fizikai állapotának változását, laboratóriumi leleteit. Ezek alapján kell döntenünk a további vizsgálatokról. A magasabb életkor és a tünetek progresszivitása orga-

nikus okot, míg a fiatal életkor, enyhe, nem progresszív tünetek inkább funkcionális okot valószínűsítene.

Terápia; prognózis. A tünetegyüttes rendkívül heterogén kóroki háttere alapján nyilvánvaló, hogy terápia és a prognózis is rendkívül változó. Elengedhetetlen a beteg gondozása, mind a szomatikus, mind a lelki tényezők lehető gyógyítása, és rendkívül fontos a panaszok újraértékelése is. *(Szomorú emlékem egy 27 éves, mosolygós, kedves fiatal nőbeteg esete, akinek 4 hónapja jelentkező, tej fogyasztására fokozódó haspuffadása, mint egyetlen tünet háttérben előbb laktóz-intoleranciát igazoltunk, majd újabb 4 hónap után supraclavicularis nyirokcsomó jelent meg, mely colon carcinoma áttétének bizonyult.)*

A vashiányos anaemia gasztroenterológiai vonatkozásai

Epidemiológia és etiológia. A menstruáló nők esetében a vashiány illetve a vashiányos vérszegénység rendkívül gyakori, kb. 20%-ban, míg terhesség során – adekvát vaspótlás nélkül – kb. 20-40%-ban fordul elő, de a rossz szociális helyzetben lévők, illetve rossz táplálkozási szokásokat tartók körében ez az arány jóval magasabb is lehet.

A menstruáló nők 1/5-ében a vashiány oka a bevitt meghaladó vasvesztés, míg a terhesek esetében a magzatba történő vas-beépülés miatti fokozott szükséglet. A vas-hiány okait a 2. táblázatban foglaljuk össze:

A vashiány okai

A) FOKOZOTT IGÉNY

- ♦ adolescencia
- ♦ terhesség
- ♦ erythropoetin kezelés
- ♦ anaemia perniciosa B12 kezelése

B) FOKOZOTT VÉRVESZTÉS

- ♦ dysmenorrhoea
- ♦ akut vagy krónikus vérzés
- ♦ túl gyakori véradás *(ritkán túl gyakori laborvizsgálat is!)*

C) ELÉGTELEN BEVITEL VAGY KÓROS FELSZÍVÓDÁS

- ♦ alultápláltság
- ♦ alkoholizmus
- ♦ szélsőséges diéták
- ♦ coeliacia
- ♦ Crohn-betegség
- ♦ operált gyomor vagy bél
- ♦ krónikus betegséghez társuló vas-hiány
- ♦ Helicobacter pozitív atrophias gastritis
- ♦ tartós PPI kezelés

Tünettan. A vezető tünetek az anaemia általános tünetei: gyengeség, fáradékonyság, csökkent teherbírás, aluszékonyság, sápadtság, társulhat hajhullás, a körmök repedezése, kanál alakú deformitása, cheilosis.

Diagnózis. A diagnózis első lépése a vércép, a vas, TVK és a ferritin vizsgálat. A vashiány észlelésekor át kell gondolnunk és keresnünk a fenti táblázatban felsorolt okok lehetőségét. A háziorvosi praxisban is elvégzendő a rectalis digitalis vizsgálat, a teljes vizelet és a széklet vér teszt vizsgálata. Reprodukciós korban lévő nők esetében mindig tisztázandó a menstruáció rendszeressége és mennyisége; utóbbi megítélésében a gondos kikérdezés, és talán az elhasznált tamponok vagy intim betétek mennyisége segíthet a megítélésben. Kétséges esetben fontos a nőgyógyászati konzílium. Ha a kóros vasvesztés ezekkel a vizsgálatokkal nagy valószínűséggel kizárható, akkor el kell végeznünk az orális vasszorbírozás vizsgálatát. *(Éhgyomorra vért veszünk szérumsavas vizsgálatra. Ezt követően a páciensnek be kell vennie legalább 100 mg vasat tartalmazó készítményt /vizsgálat: egyes készítményekben 1 tbl.-ban 100 mg, másokban csak 37 mg vas van!/, továbbra sem szabad ennie, legfeljebb néhány korty vizet fogyaszthat. Három órával később ismét vért kell venniünk szérumsavas vizsgálatra. Normális vasszorbírozás esetén a második érték a kiindulási érték 3-5-szörösére emelkedik. Nehézséget okozhat, ha a laboratóriumot külön meg kell győznünk, miért kérünk egy napon két seFe vizsgálatot.)*

Ha a vas felszívódása elégtelen, akkor gasztroenterológushoz kell küldenünk a beteget coeliacia, gyulladásos bélbetegség, Helicobacter pylori pozitív atrophias gastritis keresése céljából, míg ha a jó felszívó-

dás ellenére sem reagál a beteg a vas pótlására, akkor haematológushoz kell küldenünk, mert a vasbeépülés zavara valószínűsíthető.

Terápia, prognózis. A diéta hibából vagy a túlzott menstruációs vérvesztésből származó vashiány jól reagál a vas pótlására, de tudnunk kell, hogy a hiányállapot mértékétől függően a vas-raktárak feltöltéséhez rendszerint 3-4 hónapos folyamatos kezelésre van szükség. Kiújuló vashiány esetén ki kell titrálnunk azt a gyógyszeradagolást, amivel a menopauzáig a vérkép egyensúlyban tartható. Ehhez a vérkép, a szérum vas és a ferritin ismételt ellenőrzésére van szükség. A feleslegesen eltúlzott vaspótlás hiba, mely a parenchymás szervek károsodásához vezethet (szekunder hemosziderozis). Az egyéb etiológiájú vas-hiányos állapotok terápiáját és prognózisát az alapbetegség szabja meg.

Elsődleges laktóz-intolerancia

Epidemiológia. A primer laktóz-intolerancia igen gyakori betegség. Előfordulása Magyarországon átlagosan kb. 30–40%, a roma lakosságban kb. 50%. Az észak-európai népeknél kb. 15%, a dél-európai lakosságban kb. 60–70%, míg az ázsiai népesség körében 90–100%. Oka a laktáz enzimet kódoló gén expressziójának megszűnése. Szemben a gyakori tévhittel, ez gyermekkorban ritka, és az életkor előrehaladásával egyre több emberben manifesztálódik. Nem tévesztendő össze a tejfehérje allergiával, mely az újszülöttek és kisgyermekek betegsége, amit 6 éves korukra általában „kinőnek”.

Tünettan. Típusos tünet a tej, tejföl, tejszín, lágy sajtok fogyasztása után kb. 10–30 perccel jelentkező haspuffadás, hasfeszülés, híg széklet vagy akár hasmenés, napi többszöri széklet jelentkezése. Nehezíti a felismerést, hogy csupán a betegek 20–40%-a számol be ilyen típusos panaszokról. Ennek egyik oka, hogy a panaszok intenzitása betegről betegre igen széles skálán mozog, enyhébb panaszok esetén a beteg évekig „békében” együtt él a napi többszöri, laza székletürítéssel, nem is gondolja, hogy az esetleg kóros, és kezelhető. A másik ok pedig az, hogy számos élelmiszer tartalmaz „nem várt módon” laktózt, pl. felvágottak, májkrémek, de akár sonka készítmények is, így sok esetben nem tűnik

fel a betegnek – és az anamnézist felvevő orvosnak sem – a laktózzal való összefüggés.

Diagnózis. A klinikai gyanú fennállása esetén a beteg otthonában elvégezheti a „házilag” laktóz terhelést. Éhgyomorral el kell fogyasztani legalább 6 dl tejet (30 g laktóz). Pozitív esetben ez provokálja a fenti panaszokat. Ha ezt másik napon a beteg laktózmentes tej elfogyasztásával megismétli, és ez nem okoz panaszt, akkor ez nagyban valószínűsíti a diagnózist.

A hidrogén kilégzéssel laktóz-terhelés során megfelelő diéta után vizsgálják a kilégzett levegő hidrogén koncentrációját éhgyomorral, majd laktóz terhelést követően 3 órán keresztül 20 percenként. A kórosan magas hidrogén koncentráció igazolja a laktóz maldigestiót.

A haspuffadást okozó számos betegség elkülönítendő, a leggyakoribbak (nagyjából a gyakoriság szerint csökkenő sorrendben): habituális obstipáció, irritábilis bél szindróma, postinfekciós irritábilis bél szindróma, dysbacteriosis, vastagbél tumor, hasnyálmirigy elégtelenség, hasnyálmirigy tumor, endometriosis okozta passzázsavar, posztoperatív bélösszenövés okozta passzázsavar, lisztérzékenység.

Terápia. Az intolerancia mértékétől függően a laktózzszegény, vagy lehetőleg laktózmentes diéta megszünteti a panaszokat. Ha a beteg nem tudja biztosan, hogy az elfogyasztandó étel tartalmaz-e laktózt (étterem, vendégség, stb.) vagy tudottan laktóz-tartalmú ételt kíván elfogyasztani, akkor az étkezés előtt kb. 5 perccel bevett laktáz készítmény kivédi a kellemetlen tünetek kialakulását.

Prognózis. A betegség prognózisa jó; általában a még fel nem ismert esetekben sem vezet súlyos állapotromláshoz. A felismert laktóz-intolerancia megfelelő kezelésével teljes panaszmentesség érhető el.

Iritábilis bél szindróma

Epidemiológia. Mivel igen színes panaszok által jellemzett tünetegyüttes, előfordulásának gyakorisága nehezen becsülhető, nők esetében kb. 25%, jóval gyakoribb, mint férfiakban.

Tünettan. Diffúz, vagy változó lokalizációjú hasi fájdalom, haspuffadás, hasfeszülés, flatulencia, székrekedés (hetente háromnál kevesebb széklet), a végbél elégtelen kiürülésének érzése, nehéz, erőlködő székeles, vagy ellenkezőleg, hasmenés (naponta háromnál több széklet), nyákos széklet, sürgető székletürítés, esetleg széklet incontinenciával. Gyakran társulnak hozzá egyéb panaszok is, mint nem kardiális eredetűnek bizonyuló mellkasi fájdalom, gyomorégés, korai teltségérzés – azaz a dyspepsia syndroma egyik-másik tünete, vizeleti zavarok, hólyagtáji fájdalom, kismencedei fájdalom, dyspareunia, valamint fejfájás, izomfájdalmak, fáradékonyság, szorongás.

Diagnózis, differenciáldiagnózis. Az irritabilis bél szindróma aspecifikus, sokszor nehezen körülhatárolható tünetek változatos kombinációja, amelyek hátterében szervi okot nem tudunk kimutatni. Valójában tehát kizárásos diagnózis, amelynek kimondása nagy körültekintést igényel, és nagy felelősséggel jár, hiszen a fenti tünetek egyikét-másikat akár súlyos szervi betegségek is okozhatják (pl. puffadás – vastag béltumor) vagy akár nem túl veszélyes, de a betegnek adott esetben sok kínlódást okozó rendellenességek (pl. hasmenés – laktóz-intolerancia). Nagyon fontos, hogy a beteg testi és lelki panaszait, azok időbeli változását, a laboratóriumi és egyéb vizsgálati leleteket összességükben értékeljük. Fennáll a veszélye annak, hogy netán elnézünk egy súlyos betegséget, másfelől az is hiba, ha felületes anamnézis és elemzés után ötletszerűen, vagy esetleg a követelőző beteg ötleteitől hajtva újabb és újabb vizsgálatokra küldözgetjük a beteget.

Terápia. A hatásos terapia kulcsa a helyes diagnózis. Ez esetben, ha nincsenek súlyos betegség gyanúját keltő alarmírozó tünetek (fogyás, vérszegénység, vérzés, stb.), ha kizártuk a reálisan felmerülő szervi betegségeket, akkor a tüneteket kell kezelnünk. A kezelés döntő tényezője a beteg megfelelő psychés vezetése. Fel kell tárnunk az esetek jelentős részében a háttérben meghúzódó lelki okokat, a testi panaszok vonatkozásában meg kell nyugtatni a szorongó beteget. Gyógyszeresen a panaszoktól függően szóba jöhet spazmolitikum, gázokat megkötő szerek, antikolinerg szerek, loperamid, ozmotikus hashajtók, prokinetikumok, szükség lehet antidepresszáns adására, és persze sokszor nem elég a háziorvos vagy a belgyógyász által által biztosítható psychotherápia, hanem pszichológus segítségére is szükség lehet.

Prognózis. Változó. A beteg rendszerint „kötődik” a panaszaihoz; a tünetek súlyosságától, a beteg és kezelőorvosa együttműködésétől, hozzáállásától sokban függ a terapia sikere és a beteg életminőségének alakulása.

Obstipatio habitualis

Az irritabilis bél egyik formája; kimutatható szervi ok nélkül legalább 3 hónap óta fennálló székrekedés. Feltételezzük, hogy elsősorban „rossz megszokás” áll a háttérben.

Terápia. Az organikus okok kizárása mellett fontos a beteg étkezési szokásainak, a folyadékfogyasztásnak és az életmódi tényezőknek a gondos kikérdezése. Enyhébb esetekben eredményes lehet a rostbevitel fokozása étrendi változtatásokkal vagy „direkt” élelmi rostpótlással, a folyadékfogyasztás fokozása mellett. A hashajtók közül preferálni érdemes az ozmotikus „sós” hashajtókat (pl.: keserűvizek). A nem felszívódó szénhidrátok, mint sorbitol, lactulose is eredményesek lehetnek, de a betegek egy részénél puffadást okoznak. A stimuláló szerek, mint a senna és más gyógynövényi kivonatok szintén hatásosak lehetnek. A prokinetikumok additív hatása legalábbis rövidtávon kihasználható (domperidon, metoclopramid).

Nagyon fontos, hogy a beteget rábírjuk arra, hogy minden reggel szánjon kellő időt a székelesre. Súlyos obstipáció esetén érdemes próbálkozni kombinált kezeléssel, pl. ozmotikus hashajtók, rostpótlás és prokinetikum együttes adásával elérni a rendszeres naponkénti székletürítést, majd annak stabilizálódása után fokozatosan meg lehet próbálkozni a hashajtók lassú leépítésével. Főleg ülőfoglalkozásúak esetében, a a fizikai aktivitás, a mozgás fokozása is segíthet.

Primer biliaris cholangitis (régi nevén: primer biliaris cirrhosis)

A PBC ismeretlen kórokú, autoimmun patogenezisű kórkép, melynek lényege a kis epeutak krónikus, progresszív, az esetek egy részében granulomatózus gyulladása. *(A betegség jelenlegi megnevezéséből a cirrhosis*

kihagyásra került, mert cirrhosis csak a kórkép hosszú, akár több évtizedes kórlefolyásának végstádiumában alakul ki, és akkor is csak az esetek egy részében.)

Epidemiológia. A betegek 90–95%-a nő. A betegség többnyire 30–70 éves életkor között, leggyakrabban 45–55 éves korban kezdődik. A 40 év feletti nők körében gyakorisága kb. 1:1000; így hát egy átlagos nagyságú háziorvosi praxisban is előfordulhat 1-1 beteg.

Tünettan. A betegség – hasonlóan más krónikus májbetegségekhez – hosszú évekig, akár 10–15 évig is tünetmentes lehet. Ilyenkor a kóros cholestaticus májenzimek, az ALP és a GGT kóros volta alapján kell felvetnünk egyéb cholestaticus betegségek mellett a PBC gyanúját. Korai tünet lehet a bőrvizketés és/vagy a fáradékonyság; ezek akár évekkel megelőzhetik a betegség hepaticus manifesztációját. Előbb-utóbb hepatomegalia, splenomegalia alakul ki. A sárgaság és a májsugor egyéb jelei a betegség végstádiumában jelennek meg. Extrahepaticus manifesztációk lehetnek: hypercholesterinaemia, xanthelasmák, sicca-syndroma, Sjögren-syndroma, arthralgia, csontfájdalmak.

Diagnózis, differenciáldiagnózis. A diagnózis alapja az ALP és a GGT legalább 3–5-szörös emelkedése, egyéb cholestaticus májbetegségek kizárása és az AMA pozitivitás. Ez utóbbi antitest az esetek 95%-ában pozitív. Mindezek alapján a diagnózis felállítható májbiopszia elvégzése nem szükséges. Az AMA negatív esetek egy részében az ANA csoportba tartozó Gp-100 és Sp-210 antitest pozitív. Májbiopsziára akkor van szükség, ha az immunszerológia negatív, vagy ha a PBC mellett egyéb immunmediált májbetegség, így primer sclerosáló cholangitis, autoimmun hepatitis (= overlap syndromák), vagy egyéb, nem immunpatogenezisű társuló májbetegség gyanúja merül fel. Elkülönítendő a gyógyszeres májártalom, epekövesség, epevezeték-kövesség, autoimmun (IgG4 mediált) cholangitis, cholestaticus viralis hepatitis, vanishing bile duct syndrome.

Terápia. A PBC legfőbb gyógyszere az ursodesoxycholsav (UDCA). Az UDCA kezeléssel a korai stádiumban felfedezett esetek kb. 70–80%-ában biokémiai remisszió érhető el, és ezekben az esetekben a 10 éves túlélés – májátültetés nélkül – több mint 90%. Az utóbbi években az UDCA-ra rezisztens esetekben került bevezetésre az obeticholsav keze-

lés, amely ilyen esetekben is hozhat biokémiai remissziót; a túlélésre kifejtett hatásáról még nincs tapasztalat.

A kínzó viszketés kezelésében a következő gyógyszerek jöhetnek szóba – nagyjából a felsorolás szerinti sorrendben: antihisztaminok, cholestyramin, rifampicin, sertralin, naloxon. A malabszorpció oka főképp az epesavak hiánya, emiatt a zsírban oldódó vitaminok (A,D,E,K) pótlására lehet szükség. Szekunder módon pancreas-insufficiencia is kialakulhat, amit viszont hasnyálmirigy enzimek pótlásával javíthatunk. A PBC fokozza a csontritkulásra való hajlamot, emiatt szóba jön a posmenopausalis ösztrogén-pótlás, illetve a csontritkulás standard kezelése.

Prognózis. Egy 1994-es vizsgálatban a tünetes stádiumban diagnosztizált PBC-s betegek átlagos túlélése 8 év, míg a tünetmentes stádiumban felfedezetté 16 év volt. Az UDCA terápia jelentősen javította a prognózist. A kezelés ellenére végstádiumba került beteg esetében (sebi>50 umol/l, alobumin<35 g/l, terápia-rezisztens ascites, hepaticus encephalopathia, terápia-rezisztens, ismételten vérző oesophagus-varicositas) a májátültetés időben elvégezve igen jó túlélést biztosít.

Budd-Chiari syndrome

A hepaticus vénák akut vagy chronicus thrombosisa. Ritka betegség. Az esetek 4/5-ében valamilyen hajlamosító véralvadási zavar áll a háttérben, ritkábban intrahepaticus térfoglalás; ezeket az alábbi táblázat foglalja össze. Nők esetében a veleszületett, nem diagnosztizált thrombophylias állapot mellett szedett orális anticoncipiens jelent fokozott rizikót.

- HAEMATOLOGIAI BETEGSÉGEK
 - ◆ polycythaemia rubra vera
 - ◆ JAK-2 mutáció
 - ◆ PNH (paroxysmalis nocturnal hemoglobinuria)
 - ◆ antifosfolipid syndrome
- VELESZÜLETETT THROMBOPHYLIÁK
 - ◆ Leiden mutáció (F5)
 - ◆ Protein-C hiány

- ◆ protrombin gén mutáció (G20210A)
- ◆ protein-S hiány
- ◆ antitrombin hiány
- ◆ MTHFR mutáció (C677T)
- TERHESSÉG; ÖSZTROGÉNKEZELÉS
- RITKÁBB EGYÉB BETEGSÉGEK
 - ◆ TUMOROK
 - ◆ HCC /hepatocellularis carcinoma/
 - ◆ hypernephroma
 - ◆ leiomyosarcoma
 - ◆ KRÓNIKUS GYULLADÁSOS BETEGSÉGEK
 - ◆ IBD / Crohn-betegség, colitis ulcerosa/
 - ◆ sarcoidosis
 - ◆ Bechcet-kór
 - ◆ A MÁJ KRÓNIKUS INFEKCIÓI
 - ◆ amoebás májtályog
 - ◆ aspergillosis
 - ◆ tuberculosis

Tünettan. A legjellemzőbb hasi fájdalom, hepatomegalia és ascites együttese. Az esetek felében lehet splenomegalia. Ha perifériás ödéma is kialakul, az a v. cava inferior trombózisára vagy kompressziójára utal. Ritkán kialakulhat sárgaság is.

Diagnózis. Elsőként végzendő a hasi ultrahang color-flow Doppler vizsgálattal kiegészítve, mely 85–90% szenzitivitással kimutatja a hepaticus vénák trombózisát. Amennyiben a lelet nem egyértelmű, akkor végzendő a hasonló a szenzitivitású MRI vagy a dinamikus (háromfázisú) CT vizsgálat. Venográfiára csak ritkán, főképpen terápiás beavatkozás (TIPS – transjugularis intrahepaticus portocavalis shunt) kapcsán kerül sor.

Terápia és prognózis. Legfontosabb az anticoaguláns kezelés. Az ascites csökkentésére diuretikum adandó. Amennyiben az anticoaguláns kezelés ellenére a máj keringése decompensált marad, úgy TIPS beültetése segíthet. Ha mindezen terápia ellenére a beteg állapota nem hozható egyensúlyba, és a decompensált májcirrhosisban megszokott tünetek nem szüntethetők meg (terápia-rezisztens ascites, azotaemia, renalis insufficiencia, hepaticus encephalopathia) akkor májátültetésre van szükség.

Epekövesség

Az epekövesség részletes tárgyalása túlmutat e könyv keretein. Fontosnak tartjuk azonban kiemelni, hogy maga az epeköveség igen gyakori, előfordulása az életkorral növekszik; 50–70 év közötti nőknél kb. 20–25%. Az epekövek jelentős része panaszt és szövődményt nem okozó, úgynevezett néma epekő, és az epeköves személyek kb. 70%-ában az egész élet során néma is marad.

A nemzetközi guideline-ok egyértelműen úgy foglalnak állást, hogy a néma epekövek nem képezik cholecystectomy indikációját, még akkor sem, ha apró epekőről/kövekről van szó. Ez ellentétben áll azzal az eléggé elterjedt gyakorlattal, amikor bizonytalan hasi dyscomfort, dyspepsiás panaszok, avagy panaszmentesség mellett kicsi epekövek miatt esetleges pancreatitis veszélyére hivatkozva történik az epehólyag eltávolítása.

A másik fontos tény, hogy az utóbbi években a nemzetközi guideline-ok acut cholecystitis esetén a korai cholecystectomyt javasolják, minél előbb, de akár a panaszok kezdetétől számított 7–8 napon belül. Ezzel szemben áll a hazai szemlélet, mely szerint az acut cholecystitis esetén 48 órán túl halasztott műtétet kell végezni, 6–8 héttel később.

Specifikus terhességi májbetegségek

Az öt legfontosabb kórkép a hyperemesis gravidarum, cholestasis gravidarum, praeclampsia/eclampsia, steatohepatitis acuta gravidarum és a HELLP-syndroma. Az 1. táblázatban összefoglaljuk ezeknek a betegségeknek a jellemzőit.

A terhesség alatt a májfunkciók értékelésénél figyelembe kell venni, hogy egyes laboratóriumi paraméterek a fiziológiás terhesség során is változnak. Így az ALP 2–4-szeres, a fibrinogén 1,5-szeres értékre emelkedhet, az albumin 10–60%-kal csökkenhet. Ugyancsak fiziológiás a koleszterin 2-szeres emelkedése.

1. táblázat

	ALT, AST	epe- savak	bilirubin	ALP	húgysav emel- kedés	thrombo- cytopenia	pro- trombin	pro- teinuria
hyperemesis gravidarum	1-20x	norm.	<5x	1x	–	–	norm.	–
cholestasis gravidarum	1-20x	30- 100x	<5x	1-3x	–	–	norm.	–
acut steatohepatitis	5-10x	norm.	<10x	1-3x	+	–/+	norm. v alacsony	+/-
praeeclampsia/ eclampsia	5-100x	norm.	<5x	1-3x	+	–/+	norm. v alacsony	+++
HELLP- syndroma	1-100x	norm.	<5x	1-3x	+	+++	norm. v alacsony	+/-

Terhességi cholestasis

Epidemiológia. A terhességek 0,1–2,0%-ában fordul elő. Bármikor jelentkezhet, de leggyakoribb a második trimeszter végén és a harmadik trimeszterben. Hajlamosíthat rá a terhesség előtt vagy alatt alkalmazott progeszteronkezelés, ha az anamnézisben korábbi terhesség során vagy szexuál szteroid kezelés (akár anticoncipiens) során már előfordult cholestasis.

Tünettan. A vezető tünet a bőrviszketés. Az esetek kb. ¼-ében sárgaság is megjelenik.

Diagnózis. Az ALP a normális érték 4-szereséig, a szérum epesavak 30–100-szoros értékig emelkedhetnek. Előfordulhat a transzaminázok emelkedése is, akár a normális érték 20-szorosáig is. A diagnózishoz májbiopsziára nincs szükség.

Terápia. Ursodesoxycholsav és cholestyramin mérsékli vagy meg is szünteti a viszketést, sőt az előbbi hatására még az ALP is javulhat. A viszketést enyhítheti, ha a páciens hideg szobában alszik, valamint lokálisan a bőr kezelése kámforos vagy mentolos oldatokkal. A kismamát szorosan meg kell figyelni, magzati szövődményre utaló tünetek (lásd alább) esetén szükséges lehet a szülés terminus előtti megindítására.

Prognózis. A terhességi cholestasis hajlamosít koraszülésre, magzati oxigénhiányra, a magzati halálozás átlagosan 0,4%, súlyos cholestasis esetén 4%.

Hyperemesis gravidarum

Epidemiológia. A terhességek 0,3–1%-ában fordul elő. Gyakoribb fiatal, 25 évesnél fiatalabb terheseknél, primiparáknál, ikerterhességben, ha a kismamának korábbi terhessége során már volt hyperemesis, mola terhességben.

Tünettan. Leggyakrabban az első trimeszterben jelentkező ismételt, kínzó hányás, mely akár 5%-os súlyvesztéssel, elektrolit zavarokkal, kiszáradással is járhat. A transzaminázok akár 20-szorosra emelkedhetnek. Az ALP normális vagy kissé emelkedhet, a bilirubin emelkedés 85 umol/l alatt marad.

Diagnózis, differenciáldiagnózis. A diagnózis a klinikai panaszokon alapul.

Terápia. Folyadék és elektrolit pótlás, vitaminok, elsősorban B6 vitamin adása, valamint metoclopramid vagy indansetron.

Prognózis. Hajlamosít kis születési súlyra és veleszületett csípőficamra.

Steatosis acuta gravidarum /Acut terhességi zsírmáj/

Epidemiológia. Súlyos, életveszélyes, de szerencsére igen ritka kórkép; kb. 10 000–15 000 terhességre esik egy megbetegedés. Általában a 35. terhességi héttől jelentkezik, ritkán előfordulhat a 26. héttől is illetve közvetlenül a szülés után is. Oka a mitokondriális zsírsav oxidációban szerepet játszó enzim (LCHAD) genetikai zavara.

Tünettan. A prodromális tünetek fejfájás, rossz közérzet, fáradékonyság, émelygés, hányás, hasi fájdalom. Ezt követően alakul ki májelégtelenség: mérsékelt sárgaság, encephalopathia, csökken a protrombin, vérzések indulhatnak és károsodhat a vesefunkció. Kb. 20–40%-ban jelentkezik praeeclampsia. Az ALT és az AST 5–15-szörösre emelkedhet. Az ALP és a bilirubin rendszerint csak mérsékeltten emelkedett, a húgysav gyakran kóros.

Diagnózis. Az alábbi táblázatban felsorolt úgynevezett Swansea kritériumok közül 6-nál több megléte 85% pozitív prediktív értékű. Hatnál kevesebb kritérium megléte kizárja a diagnózist.

- ♦ hányás
- ♦ hasi fájdalom
- ♦ polyuria/polydypsia
- ♦ encephalopahtia
- ♦ bilirubin emelkedés
- ♦ hypoglycaemia
- ♦ húgysav emelkedés
- ♦ leucocytosis
- ♦ ALT és AST emelkedés
- ♦ ammónia emelkedés
- ♦ azotaemia/renalis insufficiencia
- ♦ alvadási zavar
- ♦ ultrahangon ascites és/vagy steatosis
- ♦ májbiopszia: microvesicularis steatosis

Terápia, prognózis. Mivel a klinikailag súlyos esetekben az anyai mortalitás 8–18%, a magzati mortalitás 9–23%, ezért alapos gyanú esetén a szülést sürgősséggel le kell vezetni. A szülés után a legtöbb esetben a kismama gyógyul, de előfordulhat további progresszió, fulmináns májlégtelenség is, mely akár májátültetést is indokolhat. Korai terhességben a biztos diagnózis és terápiás döntés meghozatalához szükség lehet percutan májbiopszia elvégzésére. a betegség ismétlődésének rizikója egy következő terhesség során 20–70%!

Praeclampsia, eclampsia

Epidemiológia. Általában a késői 2. és a 3. trimeszter betegsége, ritkán jelentkezhet szülés után is. A preeclampsia gyakorisága 2–8/%, míg az eclampsiaé 0,1–0,2%. A kórképre hajlamosít az obesitas, inzulin rezisztencia, első terhesség, infekció, 20 év alatti vagy 45 év feletti életkor, ikerterhesség, mola terhesség, hydrops fetalis.

Tünettan. A preeclampsia tünetei: hypertonia, oedema és proteinuria. Eclampsia kialakulásakor mindehhez görcsök és kóma csatlakozik.

Diagnózis. A klinikai tünetek mellett az ALT és AST 5–100-szorosra

emelkedhet, a bilirubin mérsékelten emelkedik (<85 µmol/l), thrombocytopenia és microangiopathiás haemolysis alakulhat ki.

Terápia. A terminushoz közeli időben a szülést sürgősen le kell vezetni. Korai terhességben ágynyugalom, antihipertenzív kezelés és magnézium-szulfát alkalmazandó.

Prognózis. A kórjóslat korrelál a klinikai kép súlyosságával. Az anyai halálozást az agyoedema, beékelődés okozhatja. Az újszülöttet koraszülöttség, növekedési elmaradás, kis születési súly és placenta leválás fenyegeti.

HELLP syndrome

Epidemiológia. Előfordulása 0,2–0,6%, preeclampsiaiban, eclampsiaiban viszont 4–15%. Gyakoribb 25 év felett és multiparák esetében. Leggyakoribb a 3. trimeszterben, de szülés után is jelentkezhet.

Tünettan; diagnózis. A syndrome neve mozaikszó. Elemei: haemolysis, kóros májfunkciók (elevated liver tests) és alacsony thrombocytaszám (low platelets). A klinikai tünetek epigastriális fájdalom, émelygés, hányás, fejfájás, látászavar és ödéma. A fenti laboratóriumi eltérések mellett jelentkezhet proteinuria, D-dimer emelkedés.

Terápia. Az állapot súlyosbodása és/vagy a thrombocytaszám gyors esése esetén a szülést meg kell indítani. Enyhébb esetekben hospitalizáció szükséges, a magasvérnyomás kezelése, az esetleges DIC kezelése, anticonvulsiv megelőző kezelés beállítása, ind az anya, mind a magzat szoro ellenőrzése. 34. terhességi hét előtt glukokortikoid kezelést kell adni a magzati tüdő érésének előmozdítása céljából.

Prognózis. Az anyai mortalitás 1%, a magzat perinatalis mortalitása 7–22%.

Vírushepatitisek a terhesség és a perinatális időszak alatt

Hepatitis A

A 2. és 3. trimeszterben zajló HAV fertőzés koraszülést okozhat. Potenciális expositio esetén a kismamának passzív oltás adandó (humán immunglobulin).

Hepatitis B

Az anya HBsAg pozitivitása esetén a szülés során a vertikális transzmisszió rizikója 90% körüli. Ezért történik a terhesgondozás 12. és 26. hetében HBsAg szűrés. Pozitivitás esetén az újszülöttnak életének első 12 óráján belül be kell adni a passzív oltást (hepatitis „B” elleni immunoglobulin) és egyúttal meg kell kapnia az első aktív oltást is. Az aktív oltást ismételni kell a gyermek 1 hónapos és 6 hónapos korában. Ezzel a transzmisszió veszélye átlagosan 1-2%-ra csökkenthető. Igen magas vírusszám (>1 000 000 kópia/ml) esetében azonban így is 6-8%-ban átadódhat az újszülöttre a fertőzés. Ezért az új guideline-ok HBsAg pozitivitás esetén ajánlják a HBV-PCR vizsgálat elvégzését, és a fenti értéket elérő vírusszám esetén – mely egyébként csak krónikus B hepatitis mellett fordul csak elő – tenofovir adását javasolják a 26. terhességi héttől a szülésig vagy a szülés után még 4 hétig.

A szülésvezetés módja (per vias naturales vagy sectio cesarea) nem befolyásolja az átvitelt.

Hepatitis C

A chronicus C hepatitis önmagában nem érinti a terhesség lefolyását. A perinatalis transmissio rizikója átlagosan kb. 2-4%, magasabb vírusszám mellett magasabb. A szülésvezetés módja csakúgy, mint a HBV esetében nem befolyásolja az átvitelt. A transzmisszió megakadályozására nincs lehetőség: Passzív védőoltás nem létezik. A 2013 előtt alkalmazott interferon és ribavirin terhesség alatt nem adható, az új, direkt ható antivirális szerekek pedig még nem rendelkezünk adatokkal arról, hogy adhatók-e terhesség alatt.

Hepatitis E

A terhességgel kapcsolatban a legnagyobb veszélyt ez a vírus jelenti. Indiában, Kínában és számos fejlődő világbeli országban e vírus 1-es és 2-es genotípusa terjedt el és okoz nagy járványokat. Ezek során terhesekben a fulminans hepatitis relatíve gyakori. A terhesség 3. trimeszterében zajló „E” hepatitis esetében az anyai halálozást 10-30%-ban, a magzati halálozást 20-50%-ban észleltek. Az anyai halálának fő oka

fulminans májelégtelenség, disseminált intravascularis coagulatio, a magzati halálozás fő oka a koraszülés.

Európában és Észak-Amerikában a vírus 3-as genotípusa okoz sporadikus megbetegedéseket. Az infekció ritka (bár meg kell jegyezni, hogy az akut vírushepatitis kb. 1/3-át a HEV okozza!). Az átlag populációban a kórlefolyás többnyire enyhe, és leginkább csak krónikus májbetegségre szuperponálódva vagy immunszuppresszió mellett okoz problémát. Terhesség alatti esetről csak kevés adatot közöltek, amelyek között volt eseménytelen terhesség és szülés, de volt fulminans hepatitis is.

Vírushepatitis és szoptatás

A perinatalis szakban zajló HAV, HBV, HCV és HEV hepatitis nem akadályozza az újszülött szoptatását; megfelelő higiénés szabályok betartása mellett nem fokozza az átvitel veszélyét. Ez alól kivétel, ha az anya nem képes megfelelő higiénéről gondoskodni, ha az emlőbimbó kisebesedése miatt vér vagy savó fokozza a veszélyt, vagy ha hepatitis B esetében nem történt meg a gyermek vakcinálása.

Irodalom

1. Mark Feldman & Lawrence S. Friedman & Lawrence J. Brandt: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set, 10th Edition Pathophysiology, Diagnosis, Management; Elsevier 2019
2. J. Larry Jameson, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, Joseph Loscalzo Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2) 20th Edition; McGraw-Hill Education / Medical; 20 edition (August 13, 2018)
3. Búzás Gy. M.: Laktóz-intolerancia; múlt és jelen; Orv Hetil. 2015;20;156(38):1532-9. Orv Hetil. 2015;25;156(43):1741-9.
4. Johannes Bircher, Jean-Pierre Benhamou, Neil McIntyre, Mario Rizzetto, Juan Rodés: Oxford Textbook of Clinical Hepatology; Oxford Medical Publications, 2nd Edition 1999
5. Gallstone disease: diagnosis and management – Clinical guideline; Published: 29 October 2014 nice.org.uk/guidance/cg18
6. Ansaloni et al: 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis: W J Emerg Surg; 2016 14; 11:25

Autoimmun betegségek, a reuma a nők betegsége?

Újfalussy Ilona

Az autoimmun kórképek a teljes lakosság kb. 7–8 százalékát érintik, a többségükre erős női dominancia a jellemző (1): (az összes beteg kb. 75 százaléka nő). Kialakulásukban veleszületett hajlam és a környezeti tényezők együttes fellépésének van szerepe, de a konkrét ok, illetve a pontos pathomechanizmus az esetek többségében ismeretlen.

A nemi preferenciának az oka nem ismert, de a genetikai tényezők mellett valószínűleg a nemi hormonok is szerepet játszanak (2).

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Elsősorban fiatal nők (18–30 év) betegsége, de ismert neonatalis, gyermekkori és időskorban manifesztálódó típusa is. A nők és a férfiak megbetegedésének aránya 8–10:1. Előfordulási gyakoriságát szociális és geográfiai tényezők befolyásolják, prevalenciája 25–50/100 000, incidenciája 3–5/100 000/év. Családi halmozódást mutat.

Ismeretlen eredetű, multifaktoriális tényezők által kiváltott szisztémás autoimmun kórkép. A genetikai hajlam mellett környezeti tényezők, mint fertőzések, UV-sugárzás, hormonális változások és egyes gyógyszerek játszanak leginkább provokáló szerepet.

A betegség induló aktív szakaszában gyengeség, fáradékonyság, láz, fogyás, hajhullás, ízületi fájdalmak, fényérzékenység, szájnyálkahártya-



1. ábra: SLE, bőrtünet



2. ábra: SLE: Alopecia areata

fekélyek lépnek fel. Frissen kialakuló hypertonia, csökkenő vizeletmennyiség, a végtagokon, esetleg periorbitalisan kialakult oedema a vese betegségét jelzi. Kínzó fejfájás, görcsök, perifériás érzészavarok, a kognitív funkció csökkenése a központi idegrendszer érintettségére utal. Fiatal betegen megjelenő stroke, artériás vagy vénás thrombosis, korai vetélések társuló antifoszfolipid-szindróma tünetei lehetnek. Légzéssel összefüggő oldalszegezés, mellkasi fájdalom pleuritis jele lehet (3).

Bőrtünetek. Rendkívül színesek lehetnek. A betegek kb. fele kifejezett napfényérzékenységet mutat. Nem gyakori, de nagyon jellegzetes az orrháton és az arcon jelentkező, pillangó alakú erythema, a vespertilio (1. ábra). Hasonló halványpiros erythema lehet látható a ruhakivágások mentén a napfénynek kitett területeken is. Más bőrtünetek anularis rajzolatúak és erősen hámló felszínűek, hypopigmentációval és heggel gyógyulhatnak. A szubakut cutan lupus (SCLE) lehet anularis vagy psoriasisiform; mindkettő hypopigmentációt hagy maga után, de hegesedést nem okoz. Az alsó végtagon purpurák, a kéz és láb ujjbegyein tűszúrászerű livides elváltozások láthatók. Krónikus elváltozás a diszoid bőrtünet, amely rendszerint heggel gyógyul, a hajas fejbőrön maradandó heges alopeciát okoz (2. ábra). Raynaud szindróma is előfordulhat.

Mozgásszervi tünetek. Arthralgia, myalgia csaknem minden betegen jelentkezik, típusos az arthritis a kéz és a láb kisízületeiben (PIP,

MCP és MTP), csuklóokban, bokákban. A gyulladásra jellemző, hogy nem erózió, nem deformáló. Időnként aszeptikus csontnecrozissal is szembesülünk. Izomfájdalom és izomgyengeség nem ritka tünet, mely lehet kísérő polymyositis, de a szteroid, ill. a chloroquin kezelés mellékhatása is (4).

A beteg életkilátását nagyfokban befolyásolja, hogy a vese érintett-e. Jelentős glomerulonephritis a betegek közel felében alakul ki. Panaszokat csak későn okoz, rendszerint már nephrosis-szindróma vagy veseelégtelenség kialakulását követően. Lupus-nephritist jelezhet magas vérnyomás, a szérumkreatinin, karbamid emelkedése, a kreatininclearance csökkenése, a vizeletben haematuria, cilinduria, proteinuria. Prognosztikai jelentőségük miatt és a szövettani vizsgálat alapján az egyes formákat csoportosíthatjuk a WHO ajánlása szerint. Az I., II., IIIA típus rendszerint enyhébb lefolyású, veseelégtelenség kialakulása nem gyakori, míg a WHO IIIB és különösen a IV., diffúz membranoproliferatív formában gyakori a vesefunkciók romlása és veseelégtelenség kialakulása. Az V típus a membranosis forma, a VI csoportba az előrehaladott sclerotizáló glomerulonephritises esetek tartoznak. Amennyiben a klinikai tünetek alapján felmerül veseérintettség, célszerű vesebiopsziát elvégezni. A biopsziás mintából a folyamat típusa, aktivitása ill. krónikus volta mondható meg (5).

A betegség a szív minden rétegét involválhatja. Pericarditis, myocarditis, cardiomyopathia, arhythmia-ák egyaránt előfordulhatnak. Ennek jelei lehetnek a szívdobogásérzés, az EKG-n észlelt eltérések, szívritmuszavar. Jellemző entitás a Libman-Sacks-endocarditis, mely szubakut infektív endocarditist utánozhat, de nem infektív jellegű, mitralis és aortaregurgitációt okozhat. SLE-ben az ischaemiás cardiomyopathia is gyakori az accelerált atherosclerosis következtében, ami miatt a myocardialis infarctus előfordulási aránya is nagyobb.

Az antifoszfolipid antitestek jelenléte önmagában még nem jelenti antifoszfolipid szindróma fennállását, csak ha visszatérő mélyvénás thrombózisok, thrombocytopenia, esetleg ismétlődő vetélések is jelentkeznek.

A pulmonalis manifesztáció leggyakoribb tünete a pleuritis, mely jelentkezik tünetmentesen, de éles, légzéssel összefüggő késszűrés szerű

mellkasi fájdalommal is járhat. A tüdőparenchymát érintő pneumonitis jelentkezik akut, lázzal, nehézlégzéssel és köhögéssel. Krónikus formája diffúz interstitialis tüdőbetegség képét adja, kezelés nélkül kimenetele pulmonalis fibrosis. Mindez restriktív ventilációs zavart, csökkent vitálkapacitást és diffúziós kapacitást, későbbiekben pulmonalis hypertoniát okoz.

Észlelhetjük a nyirokszervek, a nyirokcsomók és a lép megnagyobodását, ami jellegzetes szövettani elváltozással jár: a nyirokcsomók immunreaktív lymphoid hyperplasia képét adják, a lépben az artériák körül hagymalevél-rajzolat mutatható ki. Enyhe hepatomegalia, a transzamináz enzim szintek emelkedése főként aktivitás esetén gyakori. E szövödményeknek a lymphomáktól, tumormetastasisoktól, fertőző betegségektől, AIDS-től való differenciálása fontos.

A folyamat involválhatja a központi idegrendszert, a perifériás idegeket, az autonóm idegrendszert, a gerincvelőt, az agy bármely régióját, a tünetek skálája nagyon változatos. A betegeknél rövid távú memória-zavar a leggyakoribb tünet, de a kognitív funkciók is károsodhatnak. Psychosis a betegek 5%-ban lép fel. A perifériás neuropathia gyakori. A diffúz cerebrális tünetek hátterében az alapbetegség aktív gyulladásos folyamata áll. Ritkán demyelinizációs eltérések is jelen lehetnek.

Lupusos beteg központi idegrendszeri tüneteinek kb 40%-át szekunder elváltozások, mint infekciók, a felgyorsult érlemezésedés következtében kialakuló stroke, hypertenzív encephalopathia stb. teszi ki (5). *15%-ban kíséri az SLE-t szekunder Sjögren-szindróma. Ritka szövödményként retina-vasculitis, episcleritis jelentkezik.*

A legfontosabb társbetegségek az infekciók, a vascularis, metabolikus (diabetes mellitus, dyslipidaemia, osteoporosis) és malignus kórképek, mint a non-Hodgkin lymphomák, hörgőrák, méhnyak rák, emlő rák (6).

Diagnosztika: Nem specifikus laboratóriumi aktivitási jelek a We, és a CRP megemelkedése. Aktív szakban jellemző a hypocomplementaemia.

Gyakori a leukopenia, a thrombocytopenia. Az anaemiák kialakulásának többféle oka lehet. Direkt Coombs pozitívítás autoimmun haemolitikus anaemia esetén észlelhető.

A kórképre jellegzetes a sokféle antitest jelenléte. Az anticukleáris antitest jelenléte gyakori, de nem specifikus laboratóriumi jel. Az anti-DNS antitest, az antinukleoszóma ellenes antitest jelenléte specifikus. Kis molekulásúlyú ribonukleoprotein elleni antitestek közül az anti-Sm jelenléte súlyosabb belsőszervi károsodás esetén valószínű, míg az anti-SSA bőrtünetek meglétekor válik pozitívvá. Az antifoszfolipid antitestek vizsgálata rutinszerűen kell, hogy megtörténjen. Az első jelentkezéskor és az aktivitás mérésekor a javasolt még a complement szintek (C3, C4) mérése is.

2012-ben dolgozták ki a SLE klasszifikációs kritériumait. (ld. 1. tbl)

1. táblázat: SLE Klasszifikációs kritériumok:

4 vagy több kritérium jelenléte (legalább egy klinikai és egy laboratóriumi kritérium), vagy biopsziával igazolt lupus nephritis esetén ANA vagy anti-DNS pozitivitással kimondható az SLE diagnózis.

Klinikai tünetek:	Laboratóriumi eltérések
1. acut cutan lupus	1. ANA pozitivitás
2. Krónikus cutan lupus	2. anti-DNS pozitivitás
3. Száj vagy orrnyálkahártya fekélyek	3. anti SM
14. Alopecia	4. Antifoszfolipid antitestek
5. Arthritis	5. Alacsony komplement szint (C3,C4,C50)
6. Szerozitis	6. Direkt Coombs teszt pozitivitás
7. Veseérintettség	
8. Idegrendszeri érintettség	
9. Hameolitikus anaemia	
10. Leukopenia	
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm ³)	

Terápia:

A lupusos beteg kezelése egyénre szabott, gyakorlatot és szakértelmet igényel. A cél a remisszió, vagy ha az nem lehetséges, a legkisebb betegség-aktivitás elérése. A betegség kezelése hosszútávú monitorozást, ellenőrzést igényel. A terápiát nagymértékben befolyásolja a betegség aktivitása, és a szervi manifesztációk. A terápia megkezdése előtt pontosan tisztázni kell az egyes szervi manifesztációk jelenlétét, ill. súlyosságát. A kezelés agresszivitását a legrosszabb prognózisú tünet kell, hogy meghatározza.

Főbb szervi érintettséggel nem járó SLE esetén kortikoszteroidok (CS) és/vagy antimaláriás szerek adása javasol. A kezelés elején nagy dózisú glucocortikoid adással csökkentjük akután a gyulladást. Mivel a CS adása hosszútávon mellékhatások miatt nem javasolt, ezért immunmoduláló gyógyszereket, mint chloroquint, azathioprint (AZA), met-hotrexátot (MTX), cyclophosphamidot (CYC), mycophenolat mofetil (MMF) vezetünk be a szteroid dózis csökkentése céljából. A magas antitest titerű, a hagyományos gyógyszerekre nem reagáló esetekben a nem pontosan ismert hatásmechanizmusú intravénás immunglobulin kezelést, vagy a B lymphocyták fejlődésében szerepet játszó belimumabot alkalmazzuk. A keringő B lymphocyták apoptózisát a Rituximab kezelés idézi elő.

Lupus nephropathia kivizsgálásában, kezelésében és gondozásában a nefrológus részvétele szükséges. Terápiás szempontból, induktív céllal, CS, immunszuppresszív szerekkel (CYC, MMF) kombinálva javasolható, mert e szerekkel a progresszió bizonyítottan lassítható. Fenntartó kezelésként MMF vagy AZA választandók, V. osztályú lupus nephritisben calcineurin inhibitor (cyclosporin, tacrolimus) is alkalmazható. Amennyiben a kezdeti kezelés hatékony, a fenntartó immunszuppresszív kezelést kisebb dózisú MMF-lel (céldózis 2 gramm/nap) vagy AZA-nel (2 mg/kg/nap) javasolt végezni alacsony dózisú CS-dal kombinálva (5–7,5 mg/nap) legalább 3 évig. Súlyos nephritis flare (gyors vese-funkció-romlással járó félholdas glomerulonephritis) esetén pulzus CS, nagyobb dózisú CYC, esetleg plazmacsere javasolt. Hatástalanság, a fenti szerek intoleranciája, ellenjavallata esetén rituximab, intravénás immunglobulin adása is indokolt lehet. Végstádiumú vesebetegségben dialízis és transzplantáció választandó.

Az immunszuppresszió mellé, kiegészítő kezelésként, ACE gátlók vagy ARB-k javasoltak proteinuria (UPCR >50 mg/mmol) vagy hipertensio esetén. A fennálló dyslipidaemia miatt tartós sztatín szedés javasolt.

Mivel az SLE-hez társuló neuropszichiátriai manifesztációk (NPSLE) (opticus neuritis, acut zavartság/kóma, agyi vagy perifériás neuropathia, pszichózis, myelitis transversa) autoimmun-gyulladásos eredetű, ezért immunszuppresszív kezelés javasolt. Minden NPSLE manifesztáció esetén elsődleges az alapbetegség kezelése, emellett az adott manifesztációnak megfelelő szokásos (tüneti) terápia szükséges. Cerebrovasculáris betegség esetén aszpirin javasolt.

Antiphosfolipid szindróma esetén tartós antikoagulálás szükséges. Az aszpirinnel történő primer prevenció mellett csökken a thromboemboliás szövődmények és a vetélés rizikója. Thrombozist követően kumarin és warfarin származékokat adunk, hogy az INR 2,5–3 között legyen. Az antikoagulálás idegrendszeri érintettség, ill. súlyos vesebetegnél is indokolt a szervkárosodás megelőzése céljából. Terhesség esetén aszpirint és kismolekulasúlyú heparin származékot kell, hogy kapjon a kismama.

Bőrtünetek esetén fényvédelem ajánlott.

SLE és a várandósság: Az anya szempontjából a várandósság az SLE fellángolását okozhatja, komplikált SLE mellett pedig megnő a pre-eclampsia rizikója. Ezért terhesség SLE-ben csak 6–12 hónapos tartós remisszió, és inaktív lupus nephritis esetén vállalható. SLE-ben a terhesség kimenetele kedvezőtlenebb, magasabb a vetélés, a halvaszülés a korszülés, a thrombozisz kialakulása kockázata, az újszülöttnél neonatalis lupus jelentkezhet.

Terhesség alatt, az alapbetegség kezelése biztonságosan CS, AZA, antimaláriás szerek, a transzplantációs tapasztalatok alapján cyclosporin A (CsA) adásával történhet. Alacsony dózisu aszpirin, amennyiben szükséges, szintén alkalmazható. A gyermekvállalás tudatában sem szabad a terápia intenzitását csökkenteni. A pre-eclampsia rizikójának csökkentését aszpirinnel lehet elérni. A terhes betegeket 4 hetente kell követni, szülész-nőgyógyással együttműködve (6).

Sjögren szindróma

A primer Sjögren szindróma (SS) az egyik leggyakoribb szisztémás autoimmun betegség, amelyet az exokrin mirigyek limfocitás beszűrődése jellemez, és a krónikus gyulladás csökkent könny és nyáltermelést okoz. Gyakorisága eléri az 0.5–3%-ot. Elsősorban a nők betegsége, a női-ffi arány: 9:1, jellemzően az ötven év feletti hölgyeket érinti (7). Secundær SS-ról akkor beszélünk, amikor a SS tünetei más autoimmun-betegséghez, mint SLE, RA-hoz társulnak.

Más autoimmun betegségekhez hasonlóan a betegség genetikailag fogékony egyedeken (HLA-A1, B8, és DR3), környezeti tényezők hatására alakul ki. A vírusok közül az EBV, a CMV, HSV, HIV, és a HTLV-1 szerepe feltételezhető.

Tünetei: a csökkent könny és nyáltermelés szem és szájszárazsággal jár. Általános tünet a fáradékonyság. Extraglanduláris tünetként jelen lehet non-erozív polyarthritis, vasculitis, myositis, központi idegrendszeri tünetek, veseelváltozások, tüdőelváltozások. A kórképre jellegzetesek az SS-A, SS-B autoantigének elleni antitestek jelenléte.

A szájszárazság szövődményei: oralis candidiasis, cheilitis angularis, korai caries, parodontopathia, purulens sialadenitis. A szemszárazság szövődményei: bakteriális conjunctivitis, keratitis, cornea-fekély, -perforatio

Nem ritka a társuló atrophias gastritis, esetleg glutén szenzitiv enteropathia sem. A hematológiai rendellenességek közül a hipergammaglobulinémia 36,8%-ban, a monoklonális gammopátia majdnem 10%-ban fordult elő.

A halálozás leggyakoribb oka a malignus megbetegedés. A Non-Hodgkin B sejt lymphoma gyakorisága 4 x nagyobb a normál populációhoz viszonyítva.

A betegek mintegy 50%-ban egyéb autoimmun betegség, 10%-ban vasculitis, (3. ábra), 7%-ban pulmonalis fibrózis társul a primer Sjögren szindrómához (8).

A tünetek kezdetekor a sarcoidosist, hepatitis C és a HIV fertőzést ki kell zárni. Időskorban gyakori a csökkent könny és nyáltermelés, immunológiai elváltozások nélkül.



3. ábra: Sjögren sy-s beteg testszerte jelentkező purpurája

A diagnózis felállítása a klinikai tünetek, a nyálmirigy biopszia szövettana és az autoantitestek kimutásával lehetséges.

A betegség leggyakrabban csak tüneti kezelésre szorul, oki kezelés nem létezik. A szem szárazsága esetén naponta 4-5 alkalommal javasolt műkönny alkalmazása. Szájszárazság kezelésére hatékony műnyál nem áll rendelkezésre. Extraglanduláris, szisztémás tünetek esetén CS ill. immunmoduláns terápiára lehet szükség.

Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis (RA) a szervezet idült, ismeretlen eredetű, progresszív gyulladásos autoimmun megbetegedése, mely elsősorban az ízületeket érinti.

Az RA egyik leggyakoribb autoimmun betegség, a mely világszerte a lakosság kb. 0,5–1 százalékát érinti (9). Elsősorban a fejlett nyugati világ betegsége. Éves *incidenciája* 5–50/100 000 fő között változik, az életkor előrehaladtával növekszik. Leggyakrabban a 40–50. életév között jelentkezik. Nemek szerinti eloszlását tekintve a nőkben kb. háromszor gyakoribb (10). A betegségben szenvedők várható élettartama az egészséges kontroll populációhoz viszonyítva 5–10 évvel kisebb (11).

A betegség pontos kiváltó oka jelenleg nem ismert. Feltételezések szerint különböző környezeti hatások válthatják ki a betegséget az arra genetikai hajlammal rendelkező egyéneknél. A betegség erősen

köthető az immunrendszer antigén-felismerésében kulcsszerepet játszó MHC molekulákat kódoló HLA génekhez. Az ismert HLA-DR1 és HLA-DR4 allélok mellett egyéb génekről is bizonyítást nyert, hogy fokozzák a betegség kialakulásának valószínűségét (10).

A genetikai hajlam mellett a környezeti tényezők is fontosak. A legtöbb adat a dohányzással kapcsolatban áll rendelkezésre, melyről bizonyított, hogy növeli a betegség kialakulásának valószínűségét (11). A környezeti tényezők között fertőző ágensek, elsősorban vírusok szerepét vizsgálták. A legújabb kutatások célpontja viszont a bélrendszeri mikrobiom megváltozása, bár szerepének pontos tisztázása további vizsgálatokat igényel (12).

A betegség patogenezisében fontos szerepet játszhat az ízületben található fehérjék citrullinációja. Az érintett ízületekben a PAD enzim (peptidil-arginin deimidáz) által több fehérje is citrullinálódik, például a vimentin, a II-es típusú kollagén, a fibrin és a fibrinogén, ezek ellen az ízületben helyileg is termelődnek ellenanyagok (ACPA, anti-citrullinált protein antitest) az odavándorló plazmasejtek által. Az antitestek pontos szerepe nem ismert, immunkomplexek képzését követően egy részüket a makrofágok felszínén található Fc receptorok, másik részüket a komplementen keresztül az ugyancsak a makrofágokon megtalálható komplement receptorok kötik meg. Mindez a makrofágok aktivációját idézi elő (11). Ezek mellett, hogy gyulladáskeltő citokineket (pl. TNF α , IL-1, IL-6) termelnek, az MHC II molekulákon keresztül helyileg antigén bemutatást végeznek, az érintett területen helyi immunreakció alakul ki, és aktivált T-sejtek is infiltrálják a szövetet. A helyi immunreakció és gyulladás következménye az ízületi folyadék fokozott termelése, az ízületi tok megvastagodása, a fokozott érújdonképződés, és hosszú távon az ízület maradandó károsodása. Gyógyszeresen a betegség gyulladásos fázisába lehet beavatkozni, az autoimmunitást megszüntető szerek jelenleg nincsenek.

Klinikai tünetek: A legjellegzetesebb tünet a szimmetrikus, kéz- és csukló-ízületi gyulladás. A gyulladás mindkét kézen a metacarpophalangealis és proximális interphalangeális ízületeket érinti. Ilyenkor az ízületek duzzadtak, fájdalmasak. Pír általában nem látható. A kézen kívül gyakran látjuk a láb érintettségét, de a vállak, térdek, csuklók is sokszor



4. ábra: Típusos kézelváltozás RA-ban



5. ábra: Reumás csomó a sarokcsont felett:

gyulladtak. A temporomandibularis ízület gyulladása rágási panaszt, a cricoarytenoidealis ízület érintettsége rekedtséget okozhat. Jellegzetes a 30 percnél hosszabban tartó reggeli ízületi merevség.

A folyamat előrehaladásával jellegzetes deformációk alakulnak ki az ízületi tok zsugorodása, az ínak, ízületek károsodása révén, mint a kezek ulnar deviatioja, a kézujjak hattyúnyak és gomblyuk deformitása. (4. ábra)

A betegek kb. 20–30 százalékában ún. reumás csomók alakulnak ki a bőrben, elsősorban a csontok kitüremkedései felett (pl. a könyök extensor felszínén, a sarokcsontnál, vagy az MCP ízületek felett). (5. ábra). A bőrben található reumás csomókhoz hasonló elváltozások a tüdőben is kialakulhatnak, az elkülönítő diagnosztikában a tüdőbiopsziának van jelentősége. Reumatoid csomók a szívbillentyűkön is képződhetnek, kiáramlási akadályt okozva.

Az ujjakon a körömágy körüli apró bevérzések vasculitisre utalnak.

A betegek mintegy 10 százalékában szemszárazság és következményes szaru- és kötőhártya gyulladás alakul ki (*keratoconjunctivitis sicca*). Súlyosabb az ínhártya direkt gyulladása (*episcleritis, scleritis*), mely a szisztémás érgyulladás részjelensége. Ritka, a látást is veszélyeztető állapot a szaruhártya kifeléyesedéssel járó gyulladása (*ulcerative keratitis*).

A mellhártya mellett gyakran a tüdő is érintett, melyben rendszerint intersticiális alveolitis van jelen, mely HRCT vizsgálattal mutatható ki. A tüdőben zajló intersticiális gyulladásra utalhat a köhögés, nehézlégzés, illetve a tüdők felett hallható kóros légzési zörejek. A tüdőfibrózis lehet

részen az alapbetegség következménye, de a betegség kezelésében használt methotrexát mellékhatásaként is felléphet.

A betegségben szenvedőkben nagyobb gyakorisággal alakulnak szív-érrendszeri problémák, gyakoribb az érlemeszesedés, a szívinfarktus és az agyi érkatasztrófa is (13).

Az érrendszer felgyorsult károsodása és az érlemeszesedés a szervezetben zajló tartós gyulladás következménye, a gyulladás megszüntetésével (pl. gyógyszeres kezelés) a folyamat lassul, a kardiovaszkuláris kockázat pedig csökken. Az RA-s nőbetegek kockázata szívinfarktusra például kb. kétszerese az egészséges nőkhöz képest, 10 éves betegségfennállást követően már a háromszorosa (14).

A leggyakoribb szívérintettség a szívburok gyulladása, a pericarditis, mely azonban az esetek zömében tünetmentes. Nem csak pericarditis, de myocarditis, ill. endocarditis is előfordulhat, a szívizomban hegesedés lép fel, mely ingerületvezetési zavarokhoz vezethet.

Viszonylag ritka, de súlyos szövődménye a betegségnek a szisztémás reumás érgyulladás, a kis és a nagyereket egyaránt érintő nekrotizáló vasculitis, melyre a bőrön látható fekélyek hívhatják fel a figyelmet. (6. ábra)

A krónikus gyulladás következtében nagyon sokszor normocytar, ill. vashiányos anaemia alakul ki, mely a gyulladásos tünetek csökkenésével együtt megszűnhet. Gyakran látunk thrombocyta szám emelkedést, mely ugyancsak a betegség aktivitás részjelensége.



6. ábra: vasculitis RA-ban

Diagnosztika

A betegség diagnózisa részben a klinikai tüneteken, részben a laboratóriumi elváltozásokon alapul. 2010-ben dolgozták ki a közös, európai-amerikai klasszifikációs kritérium rendszert, amit diagnosztikára is használunk (2. táblázat). A diagnosztikában nagy hangsúlyt kap a szimmetrikus, sokízületi érintettség, a reggeli kézmerevség és a laboratóriumi vizsgálatok.

2. táblázat: RA klasszifikációs kritériumok (26): 6 pont vagy annál több RA mellett szól

A) Ízületi érintettség:	1 nagy ízület	0
	2–10 nagy ízület:	1
	1–3 kis ízület (nagy ízületi érintettséggel vagy a nélkül):	2
	4–10 kis ízület (nagy ízületi érintettséggel vagy a nélkül):	3
	>10 ízület (nagy ízületi érintettséggel vagy a nélkül):	5
B) Szerológia (legalább 1 teszt kivitelezése szükséges)		
	Negatív RF és negatív ACPA:	0
	Alacsonyan pozitív RF vagy ACPA:	2
	Magasan pozitív RF vagy ACPA:	3
C) Akut fázis reakciók:		
	Normális CRP és normális We:	0
	Kóros CRP vagy kóros We:	1
D) A tünetek fennállásának tartama:	<6 hét: 0	
	≥6 hét: 1	

A laboratóriumi vizsgálatok közül a legegyszerűbben elvégezhető diagnosztikus teszt a reuma faktor vizsgálata, mely tulajdonképpen az IgG típusú immunglobulin Fc részét megkötő ellenanyag. A reuma faktor jelenléte azonban nem specifikus, az egészséges populáció 5%-ban is jelen van.

Jóval specifikusabb vizsgálat az ciklikus citrullinált peptid ellenes fehérje (anti-CCP) kimutatása.

A betegség kezelése

A betegség kezelése hosszútávú együttműködést kíván az orvos és a beteg között. A kezelés célérték vezérelt, azaz a teljes remisszió, ill. hosszabb betegség fennállás esetén az elérhető legkisebb betegségaktivitás elérése a cél. A betegség korai diagnózisa, a korai, agresszív gyulladás-csökkentés megkezdése azért fontos, mert a betegség első két évében alakulnak ki a legnagyobb valószínűséggel az ízületi felszínen az erosiók, melyek a későbbiekben az érintett ízület eldeformálódásához és az ízület funkcióvesztéséhez vezetnek.

A kezelés során az elsőnek választandó szer az methotrexát (MTX), amit heti 15–25 mg-os dózisban adunk, folsavval kiegészítve (15). Per os és subcutan formákban érhető el. Első időkből, nagy aktivitással járó esetekben érdemes szteroidot is adni kis vagy közepes adagban, a gyulladás azonnali csökkentésére, áthidalva azt az időt, amíg az MTX elkezdi kifejteni jótékony hatását (6–8 hét). Későbbiekben a szteroid teljes leépítésére törekszünk. Az MTX kezelés elején sűrűbben, később havonta majd 3 havonta ellenőrizni kell a vérképet a máj és vesefunkciót.

Bár a MTX egy igen hatékony gyógyszer, sok betegnél okoz hányingert, ill. gastrointestinális tüneteket, szájjüregi fekélyeket, tüdőfibrózist, esetleg vérképzőszervi elváltozást, ami miatt el kell hagyni. Teratogén, a terhesség tervezése előtt 3 hónappal elhagyandó. A leflunomid a 2000-es évek eleje óta forgalomban lévő, pirimidin szintézist csökkentő szer, ami a CD4+ T sejtek proliferációját és a citokin képződést gátolja. Hatékonyága hasonló a MTX-hez. Napi dózisa 20 mg. Hatását a bevezetést követően 8–12 héttel kezdi kifejteni. Teratogén. Egyes adatok szerint a terhesség előtt 2 évvel történő elhagyása biztonságos. Hasonlóan a MTX-hez, rendszeres laboratóriumi ellenőrzés szükséges a kezelés során (16).

A sulfasalazin az MTX hez ill. leflunomidhoz viszonyítva jóval kevésbé hatékony készítmény, Adása monoterápiában, vagy MTX-szel, ill. leflunomiddal kombinálva jön szóba. A leggyakoribb mellékhatások a gastrointestinális mellékhatások, a fejfájás, bőrkiütés. Terhességben biztonságos.

Az antimaláriás hatású chloroquin gyenge, de viszonylag nagy biztonsággal alkalmazható szer, mely a T sejt expressziót és egyes citokinek képződését gátolva fejti ki hatását. Terhességben adható. Fontos, hogy a corneában és retinában lerakódhat, azok károsodását okozva, ezért félévente szemészeti ellenőrzés szükséges. Ritkán ritmuszavarokat és cardiomyopathiát is okozhat (17).

Azoknál a betegeknél, akiknél a bázisterápia nem hozza meg a kívánt eredményt, a betegség jelentős aktivitást mutat kezelés ellenére, biológiai terápiát kell kezdeni. A terápiához az ország 21 arthritis centrumának egyikében juthat a beteg. A biológiai terápiás szerek élő szervezetek által termelt, fehérje készítmények, adagolásuk parenteralisan történik. A biológiai terápia eredményei nagyon jók, szignifikánsan csökkentik a betegség aktivitását, a betegek 20–30%-a teljes remisszióba kerül. Betegségük nem progrediál, deformitások nem alakulnak ki. Megőrzik munkaképességüket. Alkalmazásuknak azonban határt szabnak az egészségügy pénzügyi lehetőségei, ezért csak szigorú kritériumok alapján azok a betegek kaphatják, akiknek betegsége aktív, és más módon nem érhető el remisszió.

Alkalmazásukkal kapcsolatban felmerült, hogy a tumorok előfordulásának a gyakoriságát növelnék, de ezt nagyszámú betegen végzett vizsgálatok nem erősítették meg (18, 19).

A biológiai terápia alkalmazása során az infekciók száma nő. Olasz szerzők munkája szerint a súlyos infekciók miatt hospitalizációra került betegek aránya: 0.14- és 2,95/1000 betegév. A MTX-tal történt együttes alkalmazás csökkentette a hospitalizáció rizikóját, míg kortikoszteroiddal együtt adva ennek rizikója emelkedett (20). A kezelés indítása előtt és alatt kiemelt figyelmet kell fordítani a latens tuberculosis kiszűrésére, manifestálódása esetén az antituberculoitikus terápia bevezetésére.

Bár nem tartoznak a nagymolekulájú, fehérjetermészetű biológiai gyógyszerek közé, a kis molekulásúlyú, célzott szignálgátló készítmények, a jövő ígéretes terápiás lehetőségei (16). Már hazánkban is forgalomba került a JAK enzim gátló készítmények, amik a klinikai eredmények és hatásosság, valamint a mellékhatás profil tekintetében megközelítik a biológikumokat.

Gyulladásos myopathiák

A gyulladásos eredetű izombetegségek a végtagok proximális izomzatának szimmetrikus gyengeségével, fájdalmával járó kórképek. Egymilió emberből csak kb. 8 szenved ebben a betegségben, és kétszer gyakoribb nők között, mint a férfiaknál. Gyakran társul egyéb autoimmun betegséghez is. 4 csoportját különböztetjük meg, a polymyositist, a dermatomyositist, a zárványtestes myositist és a necrotizáló myositist (21). A dermatomyositisek kb. 25%-a paraneoplasziás szindrómaként lép fel.

A polymyositisekben a sejtmediálta immunfolyamatok az elsődlegesek, amikor is a makrophag és CD8+ citotoxikus T sejtek infiltrálják a harátsíkolt izmokat, és okozzák az izmomrostok károsodását. Dermatomyositisekben a károsodás vascularis, a komplement mediálta gyulladás ugyanis ischaemiás elváltozásokat eredményez.

Az általános tünetek közül a gyengeség, a rossz közérzet, a fáradékonyság, esetleg hőemelkedés, láz fellépte gyakori. A bőrön a ruhakivágásnak megfelelően, ill. az arcon erythema ún. heliotrop rash látható a dermatomyositisek alcsoportban.

Az izomfájdalmak mellett ízületi fájdalmak, esetleg Raynaud jelenség is felléphet. Az idő múlásával az érintett izmok atrophijája alakul ki. Figyelmet felhívó elváltozás a Gottron papula, a kéz dorsalis felszínén, a kisízületek felett megjelenő, vörhenyes színű, bőr felszíne fölé emelkedő elváltozás. A belső szervi tünetek közül feltétlen odafigyelés érdemel az interstitialis alveolitis és a pulmonalis fibrosis. Az alveolitis kevés tünettel jár, kezelésre nehezen reagál. A myocarditis igen ritka szövődmény, felismerése EKG-val lehetséges.

A laboratóriumi leletek között a legjellemzőbb a CK szint emelkedése, de jellegzetes eltéréseket mutat az EMG is. Izombiopszia esetén az érintett izmomrostok pusztulása, az izmok lymphociták beszűrődése látható. Az autoantitestek közül az ANA, az anti-Jo-1 és az anti-Mi2 pozitivitás jellemző.

Korán, de lehetőség szerint az EMG elvégzését követően, immun-suppresszív kezelésben kell részesíteni a beteget.

Kezelés: Eleinte nagy adagban, intravénásan adunk szteroidot, majd az adagot fokozatosan mérsékeljük. A szteroid kezelést MTX-tal, azathioprin adásával kombinálhatjuk. Interstitialis alveolitis esetén cyclophosphamidot alkalmazunk, bolusban (22). Cyclosporin, ill. intravénás gammaglobulin kezelés súlyos, terápiára nem reagáló esetekben adandó. Súlyos, progrediáló esetekben intravénás immunglobulin terápiát, esetleg plazmapherezist is alkalmaznak.

Remisszióban fontos a rendszeres gyógytorna és fizioterápia alkalmazása az izomerő megtartása, a kontrakturák kialakulásának megelőzésére, ill. oldása céljából.

A betegek a leggyakrabban a tüdőérintettség okozta komplikációkban halnak meg.

Szisztémás sclerosis

A szisztémás sclerosisra (SSc), korábbi nevén sclerodermára a bőr, a belső szervek fibrózisa, és a kiserek nem gyulladásos, obliteratív vasculopathiája jellemző. Előfordulása ritka, prevalenciája 2,3 eset/10 000 lakos, Elsősorban a középkorú nők betegsége, a nő-ffi arány: 3:1 (23).

A betegség oka ismeretlen. A fogékonyság genetikai tényezőkkel magyarázható, genetikai hajlam fennállása esetén valamilyen környezeti tényező váltja ki a betegség kialakulását

A limitált cután sclerosisban a bőrelváltozások a kezeken, arcon, alkaron és a lábszáron vannak jelen, a Raynaud szindróma megjelenése sokszor évekkel megelőzi a bőrtüneteket.

A diffúz cután szisztémás sclerosisban (dcSSc) a Raynaud tünet kialakulást hamar követik a bőrtünetek megjelenése, ahol is a törzs mellett a bőr a térd és a könyök vonalától proximálisan is érintett.

Klinikai tünetek

A leggyakoribb kezdeti tünet a Raynaud-fenomén jelentkezése. Jellemzőes a sclerodactylia, amikor is az ujjak bőre feszes, a csontokról nem



7. ábra: Pimentációs zavar sclerodermában

emelhető el, valamint a perioralis sclerosis. Egyéb bőrtünetként jelentkezhet pigmentációs zavar (7. ábra), teleangiectasia, subcutan calcinosis, ujjbegyfekélyek. A belsőszervi tünetek közül a pulmonalis fibrosis jelenléte gyakori, kialakulását rendszerint megelőzi a fibrotizáló alveolitis. A pulmonalis fibrosis elsősorban a tüdők basalis részét érinti, később diffúz fibrosis és lépesméztüdő jelentkezhet. A pulmonalis vascularis betegség pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kialakulását eredményezheti, ami az egyik fő mortalitási tényező sclerodermában. Pericarditis, congestív szívelégtelenség, a myocardium fibrosisa miatt ingerképzési és ingerületvezetési zavarok egyaránt előfordulhatnak. A veseérintettség legsúlyosabb következménye az akcelerált hypertonia és rapidan progresszív veseelégtelenség kialakulása. Gastrointestinalis érintettség a betegek 80–90%-ában észlelhető. Leggyakoribb az oesophagusdiszfunkció, nyelési zavarral, gastrooesophagealis reflux tüneteivel. A motilitászavar érintheti a gyomrot, a vékony- és vastagbeleket is, ami klinikailag hányinger, hányás, obstipatio, malnutritio formájában mutatkozik meg.

Kezelés

A betegség kezelésében betegségmódosító terápia nem áll rendelkezésre. A kezelés során a cél a pathogenezisben lezajló immunológiai és vascularis folyamatok befolyásolása, valamint a fibrózis kialakulásának gátlása.

Immunszuppresszió: Methotrexate (MTX) kezelés korai diffúz bőrtünetekkel járó SSc esetén jön szóba, ahol az egyéb belső szervi manifestációk alapján nincs szükség más immunszuppresszív terápiára. Ugyancsak MTX javasolt, ha a szisztémás sclerosishoz myositis, polyarthritiss társul, illetve ha a betegnek valódi szisztémás sclerosis – rheumatoid arthritis overlap szindrómája van. A MTX alkalmazott dózisa 10–20 mg/hét, a kezelés időtartama individuálisan meghatározott.

A cyclophosphamid (CYC) kezelés javasolt pulmonalis fibrosis, fibrotizáló alveolitis esetén, ahol ez az egyetlen igazoltan hatékony terápia. A kezelési forma lehet napi 1–2 mg/tskg CYC adása per os, vagy ciklikusan intravénás formában havonta 600–750 mg/ m², 6–12 hónapon keresztül. Azathioprin elsősorban pulmonalis manifestáció, fibrosis vagy alveolitis esetén, a CYC terápia utáni fenntartó kezelésként alkalmazható 1,5–2,5 mg/tskg/nap per os adagban.

Kortikoszteroidokkal végzett immunszuppresszív kezelésre a scleroderma bizonyos tüneteinek az esetében van szükség – például fibrotizáló alveolitis, polyarthritiss, pericarditis, társuló myositis. Ezekben az esetekben is csak kis dózisú, rövid ideig alkalmazott szteroid kezelés ajánlott, mivel nagyobb dózisú (>15 mg/nap prednison), hosszabb ideig alkalmazott kortikoszteroid kezelés sclerodermában renalis krízist provokálhat.

Korai dcSSc esetében, ahol a betegség progressziójának kockázata kifejezetten magas, és ennek alapján rossz a beteg életkilátása, haemopoeticus őssejtek autológ transzplantációja ajánlható szigorú kritériumok alapján. A kezelés eredményeként szignifikánsan javul a betegek bőrstátusza, és lassul, illetve megáll a belső szervi manifestációk progressziója. A kezelés az arra kijelölt centrumban történhet.

Vascularis terápia:

A kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása az első vonalbeli kezelés a Raynaud-jelenség tüneteinek javítására. Az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátlói és az angiotenzin II-receptor-blokkolók vasodilatator hatásuk révén javítják a perifériás keringést és csökkentik az ischaemiás tüneteket. Egyértelmű az ACE-inhibitorok kedvező hatása scleroderma okozta renalis krízis esetén is.

Szisztémás sclerosisban jelentkező súlyos Raynaud szindróma, digitális fekélyek és III-IV. NYHA-stádiumú PAH esetén a prosztanoidok, prosztaciklinanalógok hatékony értágítók. Az intravénás iloprost csökkenti a Raynaud-tünetek súlyosságát és gyakoriságát SSc-ben. A NO lebontásában részt vevő foszfodiészteráz enzim gátlása (sildenafil, tadalafil, vardenafil) hatékony terápia mind pulmonalis hypertensio, mind perifériás vascularis tünetek, súlyos Raynaud-szindróma és ujjfekélyek esetén. SSc-hez társuló PAH esetén a retard hatású sildenafil készítmény kijelölt intézmény szakorvosa által felírható, dózisa napi 3×20 mg. A bosentan az endotelinreceptorok mindkét típusát gátolja, ennek révén javítja SSc-ben a PAH tüneteit, ezzel a túlélést. Ebben az indikációban a kalciumantagonisták és a prosztanoidok mögött harmadik vonalbeli kezelésként javasolható (24).

A vörösvértestek flexibilitását fokozó pentoxifyllin csökkenti a Raynaud-szindróma tüneteit. Erre vonatkozóan csak tapasztalati tények állnak rendelkezésre, kontrollált vizsgálati eredmény nem. A kezelés történhet per os napi 2–3×400 mg pentoxifyllin adásával vagy súlyosabb tünetek esetén naponta infúzió formájában (100–300 mg/500 ml), öt–hét napig.

Az antifibroticus terápiára vonatkozó eredmények egyelőre kétségesek, igazán hatékony gyógyszer nem áll rendelkezésünkre.

A vascularis terápia nem farmakológiai része a dohányzás abbahagyása, a hidegtől való óvakodás és védelem, a kezek melege tartása (24).

Irodalom

1. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC.: Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Autoimmun.* 2009. 33 (3-4), 197–207.
2. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. *Sex affects immunity. J Autoimmun.* 2012;38 (2-3), 282–91.
3. Petrányi Gy: Belgyógyászati diagnosztika Medicina Könyvkiadó Zrt. 2009)
4. Tani C, Carli L, Stagnaro C, Elefante E, Signorini V, Balestri F, Delle Sedie A, Mosca M.: Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114(5):68–73.

5. Czirják L.: *Reumatológia, Sopiane-Med KFT: 2015*, 38–56
6. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégium szakmai irányelv – A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról
7. Szekanecz Z.: *Reumatológia egyetemi jegyzet*, Spring Med kiadó: 2011, 174–177.
8. Abrol E¹, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA.: A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjogren's syndrome: 25-year experience (Clin Med (Lond). 2014 Apr;14(2):157–64. doi: 10.7861/clinmedicine.14-2-157.
9. Gibofsky A. „Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis.” (angol nyelven). Am J Manag Care. 2012; 18 (13 (Suppl)), S295-302. o. PMID 23327517.
10. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002, 16 (5), 707–22. o. PMID 12473269.
11. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. „Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010. 376 (9746), 1094–108.o. DOI:10.1016/S0140-6736 (10)60826-4
12. Scher JU, Abramson SB: The microbiome and rheumatoid arthritis.” Nat Rev Rheumatol. 2011, 7(10), 569-78. o. DOI:10.1038/nrrheum.2011.121. PMID 21862983.
13. Chen YR, Hsieh FI, Chang CC, Chi NF, Wu HC, Chiou HY. The effect of rheumatoid arthritis on the risk of cerebrovascular disease and coronary artery disease in young adults. J Chin Med Assoc. 2018;81(9):772–780.
14. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L.: Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. Arthritis Res Ther. 2018 7;20(1):171.
15. Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis.2017Jun; 76(6):960–977.
16. Poór Gy: *Biológia terápia a hazai gyakorlatban*. Medicina kiadó: 2017 37:43.
17. Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T.: Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2013 Jun; 35(3):434–42. doi: 10.3109/08923973.2013.780078. Epub 2013 May 1.)
18. Cho SK, Lee J, Han M, Bae SC, Sung YK. The risk of malignancy and its incidence in early rheumatoid arthritis patients treated with biologic DMARDs. Arthritis Res Ther. 2017 Dec 15;19(1):277.
19. Wadström H, Frisell T, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group: Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. JAMA Intern Med. 2017 Nov 1; 177(11):1605-1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4332.
20. Carrara G, Bortoluzzi A, Sakellariou G, Silvagni E, Zanetti A, Govoni M, Scirè CA. Risk of hospitalisation for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the RECORD linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jul 18. [Epub ahead of print]
21. Yue-Bei L, Mastaglia F.L.: Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotising myopathies. Biochimica et Biophysica Acta 1852 (2015) 622–632.
22. Barnes H1, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 3;1:CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2
23. Herrick A. L, Worthington J.: Genetic epidemiology: Systemic sclerosis. Arthritis Res. 2002; 4(3): 165–168.
24. Szűcs: A szisztémás sclerosis modern terápiája LAM 2009; 19(8–9):473–479
25. Petri M et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaboration Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism 2012 Aug; 2677–2686
26. Aletaha D, Neogi T, Silman A.J. et al: 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League. Arthritis and Rheumatism: Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581 DOI 10.1002/art.27584

Mozgásszervi megbetegedések – oszteoporózis, atróziák

Rojkovich Bernadett

Csontritkulás (oszteoporózis)

Előfordulási gyakoriság és okok

A csontritkulás gyakori betegség, Magyarországon az egész lakosság 10%-át érinti. Ötven éves kor felett a gyakorisága lényegesen magasabb, a betegek kétharmada nő.

A csontszövet csökkent képződése illetve fokozott pusztulása okozza a csontritkulást, ami a csonttömeg megkevesedésével jár, a szerves- és szervetlen állomány arányának megtartása mellett. Ennek következtében a csontok sérülékenyebbek, törékenyebbek lesznek. Olyan kisebb ütések is csonttörést okozhatnak, mely normális csonttömeg esetén nem okoz bajt. A kor előrehaladtával a csonttömeg mindenkinél csökken, férfiaknál évente 0,3-0,4%-kal, nőknél 1-4%-kal, ez még nem csontritkulás betegség. Csontritkulás esetén a csonttömeg az életkornak megfelelő átlagnál lényegesen alacsonyabb.

A csont felépítése:

Testünk vázának, a csontoknak a szilárdságát és rugalmasságát szervetlen (kalcium, foszfor) és szerves anyagok (kollagén és egyéb fehérjék) biztosítják. Életünk első szakaszában a csontok tömege folyamatosan nő, maximumát 25-30 éves korra éri el. A növekedés befejezése után is állandóan átépül a csontunk, a csontépítő és lebontó folyamatok egyensúlyban vannak, így a felnőtt ember csonttömege viszonylag állandó. A felnőttek csontállományának 10%-a cserélődik ki évente. A csontál-

lomány fenntartásához ásványi anyagokra (kalcium, foszfor, magnézium), vitaminokra, különösen D vitaminra, hormonokra (ösztrogén, növekedési hormon), fehérjékre van szüksége a szervezetnek. Ez az igény lényegesen megnő a fejlődő szervezetben, terhesség és szoptatás idején.

Tünettan

A kezdődő csontritkulás nem okoz tüneteket, ezért gyakran nevezik ezt a betegséget „néma járvány”-nak. A fájdalmakat gyakran megelőzi a testmagasság csökkenése, úgy tűnik, mintha megnyúlt volna a szoknya hossza. A háti görbület fokozódása miatt testtartási rendellenesség alakul ki, mely önmagában is lehet a háti fájdalom oka. A makacs, hosszabb állásra, fizikai terhelésre fokozódó háti fájdalom miatt keresik fel a betegek leggyakrabban orvosukat. A kisebb behatásra keletkező csonttörések – combnyak-, csukló-, csigolyatörés – már az előrehaladott csontritkulás jele. A combnyaktörés különösen veszélyes időskorban, mert a hosszas fekvés legyengíti a szervezetet, gyakori a tüdőgyulladás. Ezért nagyon fontos a csontritkulás idejében történő felismerése és kezelése.

Diagnózis

A röntgen kép nem ad megbízható adatot a csontritkulás mértékéről a betegség első időszakában, de a csonttörések, csigolya összeroppanások kimutatására alkalmas. A csonttömeg pontos vizsgálatára ma már korszerű berendezések vannak, ilyen az oszteodenzitometria (ODM), mely a csont ásványi anyag tartalmát méri. Az eredmény értékelésénél azt vizsgáljuk, hogy a csont ásványi anyag tartalma mennyire tér el az azonos nemű egészséges, fiatalok átlagértékétől. Az ellenőrzést általában mindig azonos készüléken érdemes végezni, mert a változást csak így lehet pontosan mérni. Rutin laboratóriumi vizsgálatok segítségével más betegségeket ki lehet zárni. Speciális laboratóriumi vizsgálat tájékoztat a csontépülés és csontbontás mértékéről, ami a gyógyszeres terápia választást befolyásolja, emellett a terápia hatásosságát is ellenőrizni lehet.

Terápia

A legfontosabb teendő a csontritkulás megelőzése. Ha már kialakult a csontritkulás, a gyógyszeres kezelés első lépője általában a kalcium és D vitaminpótlás. Az ismételt csonttömeg vizsgálattal lehet eldönteni, hogy a beteg a gyors csontvesztő vagy a lassú csontépítő kategóriába tartozik-e, és ennek megfelelően választja az orvos a gyógyszert. A bifoszfonátok (alendronát származékok) a fokozott csontlebontást állítják meg. A változó korban régebben gyakrabban használtuk a hormonpótlást, a mellékhatások miatt ma inkább a nőgyógyászok javasolják a menopauzával járó kellemetlen tünetek kezelésére. A csontépítés serkentését parathormon-kezeléssel, flour tartalmú gyógyszerekkel tudjuk befolyásolni. Súlyos, többszörös csonttörésekkel járó, más gyógyszerre nem javuló csontritkulás kezelésére már biológiai terápia is hozzáférhető. A gyógyszeres kezelés célja a csonttömeg megtartása.

A fizikális terápia közül a legfontosabb a rendszeresen végzett testmozgás, gyógytorna. A gyógytornát egyénre szabottan a gyógytornász állítja össze és ezt rendszeresen kell végezni. Fontosak a kiinduló helyzetek, hiszen előrehaladott állapotban a csonttörés kockázata nő, ezért ilyenkor óvatosan a hason fekvő helyzetben történő mozdulatokkal. Tilos továbbá erőltetni a véghelyzeteket, mind a gerinc hajlítását (flexió), hátrafesztését (extenzió) és a csavaró mozdulatok (rotáció) tekintetében. Mindennapi funkciók gyakoroltatására is nagy hangsúlyt kell fektetni pl. talajra lefekvés, talajról felkelés.

Prognózis és megelőzés

Kik hajlamosak csontritkulásra? Leggyakrabban a változó korban levő vékony csontozatú nőknél figyelhetjük meg a csontritkulás kialakulását, aminek az oka a hormontermelés csökkenése. Petefészkek eltávolítása is hajlamosít csontritkulásra. Krónikus hasmenéssel járó felszívódási zavarok, dohányzás, túlzott kávé- és alkoholfogyasztás, mozgásszegény életmód is növeli a csontritkulás rizikóját. Krónikus senyvesztő betegségek, szteroid hormonok tartós szedése csontritkulást okoz.

Mivel a csúcs csonttömeget elsősorban örökletes és hormonális tényezők, serdülő- és felnőttkori táplálkozási szokások, fizikai aktivitás

határozza meg leginkább, nagyon fontos, hogy gyerekeinket helyesen neveljük. A rendszeres mozgás, szabadlevegőn tartózkodás, ásványi anyagokban – főleg kalciumban – és fehérjében gazdag táplálkozás a legjobb megelőzése a csontritkulásnak. A szénsavas üdítők, dohányzás, túlzott kávé- és alkoholfogyasztás is lehet rossz szokás, ezek megelőzésére a szülőknek oda kell figyelni. Ha a csúcs csonttömeg mértéke az átlag alatt maradt, ennek lehet alkati oka is, amin gyógyszeres kezeléssel nem lehet változtatni.

A legjobb módszer a csontritkulás megelőzése, elsősorban a csúcs csonttömeg kialakulása előtt gyerek- és serdülőkorban, majd a csonttömeg megtartása érdekében felnőtt korban a rendszeres mozgás, helyes táplálkozási- és életmódbeli szokások kialakítása.

Ízületi kopás (atrózi)

Előfordulási gyakoriság és okok

Gyakori betegség, a lakosság 10–20%-át érinti, főleg a 60 éven felülieket. Jellemző röntgen elváltozások 70 éven túl már mindenkiben kimutathatóak, de a röntgen elváltozások nem biztos, hogy tüneteket is okoznak.

Az ízület felépítése: Két csont találkozásánál az ízület biztosítja a mozgást. A csontot borító üvegporc rugalmas és védi a csontot a nagy nyomás okozta terheléstől. Néhány ízületen belül rostos porcból álló meniscus az ízület rugalmasságát és stabilitását biztosítja. Az ízületi szalagok, az ízületi tok is az ízület stabilitását szolgálják. Az ízületek mozgását könnyíti a surlódást csökkentő ízületi folyadék. Az ízületek mozgását az izmok végzik, melyek a csonton való tapadásuk előtt inakban végződnek. Az ízületeket kívülről borító izmok és inak csúszását nyálkatömlők segítik elő.

A betegség az ízületi porc fokozott kopásával jár. Az ízület egyéb alkotói, a csontok, ízületi tok és hártya, szalagok is részt vesznek a folyamatban. Az ízületi porc elveszti kékesfehér színét, elvékonyodik, felrostozódik, hasadékok keletkeznek benne. A porc alatti csontban kis üregek alakulnak ki. Az ízfelszínnek szélén és a tok tapadásánál kis cson-

tos kinövések keletkeznek, amit gyakran „meszesedésnek” neveznek. Ne gondoljuk emiatt, hogy az egész szervezetünk meszesedni kezd, ez egy helyi reakció. A röntgenen az ízületi rés szűkülete utal a porc elvékonyodására. Arthrosis leggyakrabban a nagy teherviselő ízületeken jelentkezik, így a csípőkön, térdeken. A kezujjak kopásos elváltozása gyakoribb nőkön és azt tapasztaljuk, hogy a kéz kopásos elváltozása a családban halmozódó előfordulást mutat. Arthrosis kialakulását elősegíti az ízület statikai hibája, például „O” láb, „X” láb. Ízületbe hatoló törések, ficamok után is hamarabb és súlyosabb formában alakul ki.

Tünetek

A betegség legjellemzőbb tünete a fájdalom. A fájdalom eleinte csak mozgások indításakor vagy nagyobb terheléskor jelentkezik. Később a fájdalom erősödik, nyugalomban, éjjel is kínzó lehet. Gyakori a mozgások indításakor érzett ízületi merevség. A „macskásodás” bemozgatásra megszűnik. Az ízületi rés nyomásérzékenysége a kopás következménye, míg az ízület környékének nyomásérzékenységét az inak, nyákatömlők gyulladása okozza. Az ízület mozgatása ropogással járhat. Ezt a finom „hóropogáshoz” hasonló hangot vagy érzést a porc egyenetlenségei okozzák. Hangosabb ropogás általában ártalmatlan, ilyenkor egy ín ugrik át az ízület felett és fájdalmat nem okoz. Az ízület mozgásterjedelme idővel egyre jobban beszűkül, a mozgatás fájdalmassá válik. Súlyosabb esetben az ízület körüli izmok ereje is csökken, vékonyabbá válik az izomzat. A fájdalom és mozgáskorlátozottság hullámszerű mértékű. Előfordulnak nagyon fájdalmas gyulladással járó időszakok, ilyenkor az ízületek melegebbek, duzzadtabbak. Az orvosi vizsgálat és a röntgenelváltozás alapján határozható meg a betegség. A laboratóriumi vizsgálatok rendszerint nem mutatnak eltérést. Fontos, hogy a beteg panasza és a röntgenelváltozás között nincs szoros összefüggés: sok betegnek nincs is panasza, pedig a röntgen súlyos artrózist mutat.

Diagnózis

A diagnózist a betegek panaszai és az orvosi vizsgálat már jól meg tudja határozni. Kiegészítő képalkotó és laboratóriumi vizsgálatokra az elkülönítő diagnosztika miatt lehet szükség, emellett a betegség stádiumát is meghatározza.

Terápia

Korai szakaszban, amikor még nincs jelentős porckárosodás, porcerősítő gyógyszereket alkalmazhatunk. Nagyon fontos a rendszeres gyógytorna, kiegészítve időnként egyéb fizioterápiás eljárásokkal (fürdő, elektroterápia, tangenter stb.). A beteg ízület védelmét szolgálja a tehermentesítés, bot vagy járókeret segítségével, de a testsúlycsökkentés is tehermentesítést jelent. Kerülni kell a túlzott fizikai megterhelést (futás, leugrás, nagy emelkedőn vagy lejtőn való járás). Egyik legjobb mozgásterápia az úszás.

Heveny fájdalom, ízületduzzanat esetén nem szteroid gyulladáscsökkentő, jégelés, borogatás, reumapakkolások javasoltak. Ha kifejezett gyulladásos tünetek is társulnak a kopáshoz, az ízület meleg, duzzadt, sor kerülhet az ízület lecsapolására (térdpunkció), és gyulladáscsökkentő szteroid-injekció ízületbe adására. Nagy fájdalommal járó gyulladásos időszakban az ízületet szigorúan tehermentesíteni kell. A meleg ízületet hideg ruhával, vagy rövid jégeléssel kell hűteni, ami gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatású. Ebben a periódusban csak lazán, a fájdalom határáig kell naponta többször kimozgatni az ízületeket, hogy az ízületek mozgásterjedelmének zsugorodását elkerüljük.

Ha mindent megtettünk és ennek ellenére a betegség fokozatosan halad előre, az ortopéd-sebészti műtétek (protézis) tovább már nem halaszthatóak. A műtéti felkészülés legfontosabb része a gyógytorna.

Az elektroterápiás kezelések célja a fájdalom csillapítása, az izmok vérkeringésének fokozása. Ezeket a kezeléseket ne a gyulladásos időszakokban alkalmazzuk. A gyógytorna célja az izomerő fokozása, a helyes testtartás megtanulása. Megfelelő izomzattal az ízületekre ható kóros erőket csökkenthetjük, az ízület stabilitását növelhetjük. A leg-

fontosabb, hogy ezeket a gyakorlatokat naponta végezzük, de fájdalmat ne okozzanak.

Kontraktúra oldással, otthon végezhető nyújtási technikákkal, saját magának végzett térdkalács mobilizálással segítünk az izomegyensúlyt létrehozni, s ezzel nagymértékben felgyorsítható a terápia és a jobb közérzet elérése. Térdarthrózisos betegeknek különösen hasznos az aerob kapacitás fokozására szolgáló szobakerékpározás. természetesen hagsúlyozva a helyen ülésbeállítás, intenzitás, időtartam fontosságát.

Prognózis és megelőzés

Mivel a kopást visszafordítani nem lehet, a leghatásosabb módszer a betegség megelőzése, a helyes életmód, az elhízás kerülése, az izomzat megfelelő karban tartása torna és úszás segítségével. Ezeket mindenkinek már gyerekkorban meg kell tanulnia. Fel kell hívni a betegek figyelmét azokra az állapotokra, melyek a kopás kialakulását elősegítik: így a tartási rendellenességekre, melyeket mielőbb korrigálni kell. A rendszeres gyógytorna, izomerősítés nélkülözhetetlen, a mozgásprogramot az ízületvédelem és a fokozatosság elve alapján kell kialakítani.

A tengelyeltérések korrekciója térd- és bokatámaszokkal, túlfeszítést megakadályozó fékkel, talpbetétekkel, valamint a lehetséges végtaghossz különbség korrigálása fontos teendő. Támbot használatára prevenciós szempontból főként a fiatalabb betegeket kell megtanítani, hiszen nehezen fogadják el a rendszeres használatát. Fürdőhelyeken a gyógyvizetek terápiás hatása, a pihenés, a környezetváltozás, a mozgás jó hatású a mozgásszervi betegségekre, így az arthrosisra. A túl meleg vizet kerüljük, mert a kopott ízület begyulladhat. Fokozatosan emeljük a fürdés idejét. Mivel a vízben a mozgás könnyebb, a fürdőkben használjuk ki a langyos vízben való mozgás, úszás lehetőségét.

DERÉKFÁJÁS

Minden embernek élete során néhány alkalommal fáj a dereka. A derékfájdalom a második leggyakoribb állapot, ami miatt orvoshoz fordulnak a betegek. Leggyakrabban néhány napig tart és magától meggyógyul.

A derékfájás, lumbago leggyakrabban rossz mozdulat után akutan (hevenyen) kezdődik és roved pihenés után pár nap vagy hét alatt megszűnik. A három hónapnál hosszabb ideig tartó derékfájdalmat krónikus lumbagónak nevezzük. Előfordul, hogy az ideg lefutása mentén az alsó végtagba is lesugárzik, amit ischias-nak nevezünk.

Okok

A gerincpanaszok döntő többsége az izmok, a szalagok, a csigolya közti kisízületek, a csontok túlterheléséből, a csigolya közti porckorong kopásából, ritkábban a csontos csigolyák betegségeiből (daganat, csontritkulás stb.) ered. A porckorongkopás következtében a porckorong vékonyabbá válik, ezért a csigolyák közelebb kerülnek egymáshoz. Ezáltal a csigolyákat összetartó szalagok lazábbá, a csigolya közti kisízületek instabillá válnak, ízfelszíneik elcsúsznak egymás felett (szubluxáció), sérülésre, rándulásra válnak hajlamossá. A porckorong kopás során a porckorong belső puha állománya kiboltosul a gerincsatorna felé. A kiboltosulásnak több fokozata van, így a porckorong kopás és porckorong sérv elkülönítésében a klinikai tüneteknek nagyobb jelentősége van, mint a képalkotó vizsgálatoknak. Ha a porckorongsérv eléri az idegszálat és kisugárzó fájdalmat és érzészavart okoz, ami gyógyszerekkel sem befolyásolható, csak akkor merül fel műtéti megoldás lehetősége. Azonban a gerincpanaszok nem mindig mozgásszervi eredetűek, nőgyógyászati-, vesebetegség is okozhat kisugárzó derékfájdalmat.

Tünetek

A derékfájás gyakran pár nap alatt elmúlik, orvosi beavatkozásra akkor van szükség, ha a heves fájdalom nem csökken, vagy kisugárzó fájdalommal jár. Nyakból általában a karba, derékból az alsó végtagba sugározhat a fájdalom. A kopásos mozgásszervi eredetű gerincpanaszokra jellemző, hogy mozgásra, terhelésre erősödnek, pihenésre csökkennek, a gerinc melletti izomzat fájdalmas feszülése, görcse kíséri, melynek következtében az érintett gerincszakasz mozgásai beszűkülnek. A kisugárzó fájdalom az ideg mentén a fájdalom kívül zsibbadást okoz,

izomgyengeség (esetleg izombénulás), reflexcsökkenés (vagy -kiesés), egyes esetekben vizelési, székelési zavarok (kauda-tünetek) kísérhetik. Jellemző tünet a fájdalomkímélő ferde deréktartás, amivel a szervezet automatikusan az ideggyök nyomását, ezáltal a fájdalmat akarja csökkenteni.

Kezelése

Heveny derékfájdalom rendszerint megfelelő ágyon, fájdalomkerülő testhelyzetben pihenve néhány napon belül csökken. Nagyon fontos a megfelelő fekvőhely: kemény, de rugalmas ágy, kispárna. Sok beteg kényelmesnek találja a felhúzott lábakkal történő fekvést oldalt fekvő helyzetben, vagy úgy, hogy háton fekvé a térdet behajlítva a lábszárait egy széken pihenteti. Amint a fájdalom csökken, a beteg keljen fel az ágyból, inkább többször pihenjen le napközben. Kerülni kell a gyors, hirtelen mozdulatokat, a lehajlást, az emelést. Fájdalomcsillapítók, nem szteroid és/vagy szteroid gyulladáscsökkentők, izomlazítók, esetleges helyi (gerinc körüli) szteroid injekciók alkalmazására is szükség lehet. Alsó végtagba kisugárzó fájdalom esetén az alsó végtag hideg vizes borogatása nagyon jól csökkenti a fájdalmat. A forró fürdő a fájdalmat fokozhatja. Ha ezek az egyszerű módszerek nem csökkentik a fájdalmat, forduljunk orvoshoz, sőt haladéktalanul sürgősségi vizsgálatot kell kérni, ha gyengeség jelentkezik az alsó végtagban, ha székelési és vizelési panaszok jelentkeznek.

Fizioterápia (torna, masszázs, elektroterápia, fürdő) csak a heveny tünetek megszűnte után jöhet szóba. Amennyiben a heves fájdalom a kezelés során nem szűnik, vagy izombénulás, székelési és vizelési panaszok lépnek fel, idegsebészeti műtét válhat szükségessé. A műtéttel a porckorong már korábban kialakult „kopásai” nem szüntethetők meg, ezért a későbbiekben is jelentkezhetnek időszakosan gerincpanaszok.

Diagnózis

A legfontosabb a betegség előzményeinek, a tüneteknek pontos megfigyelése és vizsgálata. Kiegészítő hagyományos röntgenfelvétel és labo-

ratóriumi vizsgálat szükségességét az orvosi vizsgálat dönti el. A gerincsérvet pontosabban CT- (komputertomográfia), illetve MRI- (mágneses rezonancia) vizsgálat tudja kimutatni. Ezeknek a gyakori ismétlése indokolatlan, felesleges sugárterheléssel járhat. Csak a kezelőorvos javaslata szerint érdemes ismételni.

Megelőzés

Nagyon fontos a rendszeres torna és úszás, melynek fontos része a hátizomzat erősítése, a gerincet ugyanis nemcsak a hátizomzat, hanem a feszes, erős hasizmok is tartják. A hanyag tartás is egyik okozója a derékfájásnak, ezért álláskor tartsuk egyenesen hátunkat és húzzuk be hasunkat. A derékfájás leginkább 30-50 éves kor között jelentkezik; feltehetően a középkorú emberek azok, akik a legnagyobb munkahelyi és szociális terhelés alatt állnak, kevesebbet törődnek testi kondíciójukkal, kevesebbet mozognak, sportolnak. Ezzel együtt jár néhány fölösleges kiló felszedése is – s a túlsúly további terhelést jelent a gerincoszlopra. A gerinciskola egy módszer a kopásos gerincbetegségek megelőzésére, a már kialakult panaszok csökkentésére és a betegek gondozására. Szakképzett gyógytornász vezetésével, kis csoportokban folyik a betegek oktatása előre kidolgozott program szerint. Célja azon módszerek megismertetése, melyekkel a derékfájdalom csökkenthető és a panaszok kiújulása megelőzhető. Ízületvédelmi szempontból ennél a kórképnél is fontos az előbbieken megemlített helyes testtartáson kívül a megfelelő munkakörnyezet kialakítása; irodai asztal magassága, monitor magassága, irodai szék magasságának precíz személyre szabott beállítása.

A nők lelki betegségei – depresszió, pánikbetegség, szorongás, terhességi pszichés zavarok

Erős Erika, Rihmer Zoltán

Régóta ismert, hogy bizonyos pszichiátriai betegségek nőknél (pl. major depresszió, szorongásos zavarok), mások férfiaknál (pl. kényszerbetegség, alkohol abúzus, illetve dependencia) gyakoribbak és jól ismert az is, hogy a szuicid kísérlet nőknél, míg a befejezett öngyilkosság férfiaknál gyakoribb (Rihmer és Fekete, 2012). Ugyanakkor a pszichiátriai betegségeket illetően a nők és férfiak között megnyilvánuló különbségek nem korlátozódnak a különböző kórképek eltérő gyakoriságára és az utóbbi évtizedek vizsgálatai a két nem között számos tünettani különbséget is feltártak. Jelen fejezetünkben a nőket érintő pszichiátriai zavarok genetikai-biológiai, klinikai és terápiás vonatkozásait foglaljuk össze.

Szorongás és pánikbetegség

Szorongás

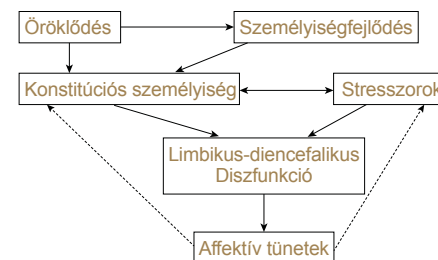
A szorongás az élet szükséges velejárója, hasznos jelző funkciót tölt be: figyelmeztet a veszélyre, és mozgósítja a szervezetet a megküzdésre; jelzi, hogy valami nincs rendben. A szorongás tárgy nélküli, diffúz, kínzó félelmet jelent. Hatására az idegrendszer és a test maximalizálja energiáit, hogy harcoljon, vagy elfusson. Ha azonban a „szorongásos rendszer” túl érzékeny, akkor „öngerjesztővé” válik, és nem segíti, ha-

nem bénítja az életet, uralja és lehetetlenné teszi a mindennapokat. Kóros szorongás vagy szorongásos zavar akkor jön létre, ha indokolatlan (azaz jelentéktelen) inger váltja ki, vagy ha a menekülési reakció túlméretezett.

Szorongás etiológiája. A pszichoanalitikus megközelítés úgy magyarázta létrejöttét, hogy „a szorongás az id (=ösztön-én) agresszív és szexuális impulzusai és a superego (felettes-én) követelményei közötti konfliktus eredménye” (Freud, 1926). Az integratív szemlélet szerint a környezeti hatások provokációja indítja be a genetikai tényezők által meghatározott hajlamot. A környezeti hatások pszichológiai és biológiai természetűek lehetnek:

- Pszichológiai: korai stressz (szülés előtt, perinatális, kora gyermek-kori), késői stressz (átélt negatív életesemények);
- Biológiai: drog- és alkoholfogyasztás, trauma, idegrendszer betegségei.

A szorongásos betegségek kialakulását az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. Forrás: saját szerkesztés

A szorongás összetett reakció, részt vesz benne:

- A legtöbb neurotranszmitter: noradrenerg pályák, serotonerg és GABA stb.
- HPA tengely stresszhormonjai,
- Az agyi struktúrák közül a prefrontális kéreg, az amygdala és a hippocampus képviseli a neuroanatómiai alapot.

A szorongásos zavarok megjelenési formája lehet szomatikus tünetegyüttes: szájszárazság, gombócérzés, légszomj, mellkasi-, hasi fájdalom, izzadás, szédülés, remegés, gyakori vizeletürítés és fejfájás.

A szorongásos kórképek a leggyakoribb pszichiátriai betegségek, együttes előfordulásuk 10% körülire becsülhető. Alapvető jellemzőjük a túlzott félelem és az ehhez kapcsolódó viselkedési zavarok. A szorongásos betegségben szenvedők gyakran testi tüneteket is észlelnek, és igen gyakran fordulnak orvoshoz – főképp családorvoshoz. Ennek ellenére, ezek a kórképek jellemzően alul-diagnosztizáltak és alul-kezeltek – a páciensek kb. 30%-a kap megfelelő kezelést (Bánki et al, 2015).

Pánikbetegség

A pánik elnevezés Pán görög pásztoristen nevéből ered, az ő hangja váltott ki páni félelmet, menekülést a halandókban. Az elnevezés arra utal, hogy a roham nagyon ijesztő, de alapjában veszélytelen. A roham meghatározó tünete az igen intenzív félelemérzet, amelyet testi rosszullét jelei kísérnek. A roham legtöbbször kiváltó ok nélkül, hirtelen robban be, 10 percen belül eléri csúcspontját, jellemzően néhány percre tart, és legalább négy tünet kíséri az alábbiakból:

- ◆ Szapora szívverés,
- ◆ Remegés, reszketés,
- ◆ Izzadás,
- ◆ Fulladásérzés, légszomj,
- ◆ Mellkasi nyomás, fájdalom,
- ◆ Fuldoklás, torokszorítás,
- ◆ Szédülés, ájulásérzés,
- ◆ Hányinger, hasi panasz,
- ◆ Elidegenedés érzése (kívülről látja magát),
- ◆ Félelem a megőrüléstől, kontrollvesztéstől,
- ◆ Halálfélelem,
- ◆ Zsibbadás, bizsergés,
- ◆ Hidegrázás, hevülés.

A külső provokáló tényezők közül a meleg front, a levegőtlen helyiség, bizonyos helyzetek – ahol már hasonló rosszullét előfordult – a leggyakoribbak. Jellemző mechanizmus, hogy a légszomj miatt kapkodó, fel-színés, szapora légzés alakul ki, ami ördögi kört indít el. Olyan kémiai

változásokat hoz létre a vér vegy-hatásában, illetve az idegrendszerben, amelyek tovább rontják a folyamatot.

A pánikbetegséget váratlan, spontán fellépő pánikrohamok jellemzik, amelyek gyakorisága az évi néhánytól a naponta többszöri rohamig szóródhat. A DSM-V (APA, 2013) kritériumrendszere szerint pánikbetegség kórisméje akkor állítható fel, ha a pánikrohamok ismétlődnek. Továbbá, (1) legalább egy rohamot egy hónapnál hosszabb ideig állandó aggodalom kíséri az újabb roham, vagy annak jelei miatt; (2) a rohamhoz kapcsolódóan szignifikáns maladaptív viselkedésforma jelenik meg.

A mindennapi gyakorlatban a diagnózist a „4-es” szám segíti: 4 hét alatt 4 roham lép fel, 4-féle tünetcsoportból (neurológiai, szív- és érrendszeri, gastrointestinalis, pszichológiai) és egyszerre legalább négy tünet jelenik meg.

A tünetek természete alapján differenciál diagnosztikai szempontból az organikus-idegrendszeri, a cardio-respiratorikus kórképek és a hasi betegségek zárandók ki. Az endokrinológiai vizsgálatok közül a cukorbetegség, a mellékvesekéreg funkció és főképp a pajzsmirigy funkció ellenőrzése szükséges. Az exogén tényezők (drog, alkohol, koffein) esetleges szerepére az anamnézisben nagy hangsúlyt kell fordítani.

A pánikbetegség gyakran jár együtt agorafóbiával, amely félelmet jelent olyan helyzetektől, ahonnan nehéz az elmenekülés – pl. lift, metró, zsúfolt terek, pláza stb. Közlekedésnél szorongás hierarchia figyelhető meg: leginkább saját autóval tud közlekedni a páciens; a villamost, a buszt, a metrót fokozódó szorongás – és ennek elhárítására elkerülés – övezi. Az autópályáktól, a hidaktól, az alagutaktól fokozottan fél a beteg. Ezek a helyzetek már az útvonal megtervezésénél is anticipátoros szorongást váltanak ki (Bánki et al, 2015).

Epidemiológia. Az élettartam prevalencia pánikbetegség esetén 2-6%, a 12 hónapos előfordulás felnőtteknél 2,7%, amelynek 44,8%-a „súlyos” eset (NIMH, 2017). A pánikbetegség gyakran szövődik egyéb pszichiátriai és/vagy testi betegséggel, a major depresszió előfordulása pánikbetegeknél élettartam prevalenciában elérheti az 50-60%-ot. A hangulatzavar sok esetben kísérő következménye a rohamoknak. Egyéb komorbid kórképek: kényszerbetegség, agorafóbia, szociális fóbia, schizophrenia (Buckley et al., 2009).

Belgyógyászati betegségek közül az irritábilis bél szindróma, krónikus fáradtság, nyughatatlan láb szindróma gyakran együtt fordul elő a pánikbetegséggel. A cardiovascularis betegségek (mitralis prolapsus, hypertonia, stroke) speciális szerepet töltenek be a pánikbetegek anamnézisében (Chen et al., 2010; Rihmer et al, 1985). A rohamot átélők nagyon gyakran mellkasi panaszokról számolnak be, és infarktustól rettegnek. Alapvetően nem jellemző a pánikroham hátterében szervi szívbetegség fennállása, de a két kórkép kölcsönös hatással bír egymásra. A roham során sok esetben észlelhető mérsékelt pulzus-, vérnyomásemelkedés, a kezeletlen pánikbetegség pedig hosszabb távon rizikót jelent szívproblémák kialakulására: a pánikbetegeknél közel kétszeres a myocardialis infarktus kialakulásának veszélye. A pánikbetegségben és coronaria szűkületben is szenvedőknél a roham során myocardialis ischemia léphet fel, amely a hirtelen halál veszélyét is növeli (Gomez-Camirero, 2005). A mellkasi fájdalomra panaszkodó pánikbetegek 30%-ánál normál angiografias lelet mellett csökkent az O₂ ellátottság és alacsonyabb fizikai terhelhetőség mutatható ki az átlag népességhez viszonyítva (Schmidt et al, 2000).

Asthma kialakulása hatszor magasabb pánikbetegség esetén, és viszont: asthasoknál négy és félszer gyakoribb a pánik roham előfordulása. A rohamokban jelentkező migrén több szempontból rokonságot mutat a pánikkal, gyakori az együttes megjelenés. A pánikbetegek 12,7%-a migrénben, 5,5%-a tenziós fejfájában, 14,2%-a e kettő kombinációjában is szenved (Beghi et al, 2007).

A pánikbetegség veszélye lehet – részben az öngyógyítás miatt – az alkoholfogyasztás, drogfogyasztás és addikció. Ennek rizikója 10–20% (Cox et al., 1990).

A nők két-háromszor veszélyeztetettebbek pánik szindrómára, mint a férfiak. A legmagasabb kockázattal azok a nők rendelkeznek, akik soha nem voltak terhesek, vagy gyermekágyi periódusban vannak. A pánikbeteg terhes nőknél gyakoribb a koraszülés és a kis-súlyú újszülött világhozatalának veszélye.

A pánik leggyakrabban 18–45 éves kor között jelenik meg, átlagosan 24 éves kor körül. Ettől eltérően bármely más életkorban is kialakulhat. A későbbi életkorban jelentkező pánikbetegséget jobb megküzdési stratégiákkal

bíró személyiség, alacsonyabb komorbiditás és az egészségügyi szolgálat kisebb megterhelése jellemzi (Katerndahl et al, 2000; Bánki et al, 2015).

Pánikbetegség etiológia. A pánikbetegség kialakulása bio-pszichoszociális modellel írható le. A genetikai tényezőkre utalnak az ikervizsgálatok, miszerint egyipetéjű ikreknél ötszörös az együttes előfordulás. A biológiai tényezők szerepét igazolja pl. a provokáló ágensek (lactat, koffein, hyperventilláció) hatása. A pszichoszociális tényezőkre az anamnézis kapcsán kell gondolni: megterhelő életeseményeket és kritikus életszakaszokat vizsgálva. Hátterét multifaktoriális elmélet magyarázza: polygénus genetikai hajlam és környezeti tényezők együttes hatása vezet a pánikbetegség kialakulásához. A genetikai hajlam egyfajta érzékenységet jelent a betegségre, amely a gyenge-erős kontinuum mentén egyénenként eltérő. A gének manifestációját környezeti tényezők befolyásolják: megterhelő életesemények, kora-gyermekkori hatások, kamaszkori traumák stb.

Genetikai tényezők. A genetikai tényezők meglétére utalnak azok az adatok, amelyek szerint a pánikbetegségben szenvedők elsőfokú rokonai 43%-ban szenvednek hasonló problémától. A családtervezőknél valamelyikük érintettsége esetén az utódok ismétlődési kockázata 20–25% (Erős et al., 2012). A genetikai vizsgálatok számos gént azonosítottak a pánikbetegség lehetséges hátterében (locus 13q22–32, 9q31, 7q21 stb.), azonban egyiknél sem mutatható ki egyértelmű okozati szerep (Weissman et al, 2000). Valószínűleg sok „kicsi” gén együttes hatása alakítja ki a hajlamot.

Populációs vizsgálatok alapján a MAOA (monoamin-oxidase-A) gén polyformizmusát igazolták egyes esetek hátterében: a promotor régióban hosszabb repetíció magas kockázatot jelentett pánikbetegségre.

A COMT (catechol-o-methyltransferase) gén homozigóta polyformizmusa sokszoros rizikónak tűnik a betegség kialakulására. Azok a páciensek, akik homozigóták ezen polyformizmusra, rosszabban reagálnak a kezelésre (Woo et al, 2002). Ugyanez igaz a HCRT (hypocretin) gén polyformizmusára a 17q21.2 locuson.

A neuropeptid S gén az amiloride érzékeny kation csatorna gén ugyancsak szerepet játszhat a fokozott hajlamban (Domschke et al, 2011).

Biokémiai modellek. A gének és a környezet végső közös eredőjeként az idegrendszerben biokémiai imbalance alakul ki, a vegetatív idegrendszer neurotranszmitterjeinek dysregulációja észlelhető:

- ♦ csökken a GABA (gamma-amino vajsav) tónus,
- ♦ nő az adenosin receptor funkció és a cortisol szint,
- ♦ gyengül a benzidiazepin receptor funkció,
- ♦ zavart lesz a serotonin, norepinephrin, dopamin, interleukin-1-beta rendszer regulációja.

Több szerző szerint (Dratcu, 2000) a pánikbetegségben krónikus hyperventillációs állapot és a CO₂ receptorok hypersensitivitása valószínűsíthető.

A *Serotoninerg-modell* szerint a postszinaptikus serotonin receptor fokozott vagy elégtelen választ ad a szinaptikus résben lévő serotoninre, és így zavar keletkezik a jelátviteli cascade-ban. Felmerült a serotonin-1A (5HT1A) receptor csökkent érzékenysége. Ezen adatok megerősítik a serotonin rendszer fontos szerepét a betegség hátterében, de a pontos mechanizmus még nem tisztázott, további vizsgálatokat igényel.

A *Catecholamin modell* szerint az adrenerg rendszer és a preszinaptikus rendszer túlérzékenysége valószínűsíthető a kiváltó okok között.

A *Locus-ceruleus modell* szerint a pánikrohamok az adrenerg stimulációra keletkező helyi catecholamin felszabadulásra vezethetők vissza. A locus-ceruleus hatással van a hypothalamus-hypophysis-adrenerg (HPA) rendszerre, ennek bizonyítéka az abnormális válasz pánikbetegknél a clonidinre.

A *Tejsav modell* rendellenes metabolikus aktivitást feltételez, amelyet a laktat indít be. Az agytörzsi CO₂ receptorok túlérzékenysége is sejthető a pánikjelenség okaként. A GABA modell csökkent gátló receptor érzékenységet sejt, ez izgalmi hatást eredményez.

A *Neuroanatómiai modell* hangsúlyozza a félelem-hálózatának szerepét, amelynek elemei az amygdala, a hypothalamus, az agytörzs és a prefrontális kéreg. Funkcionális MR vizsgálatok igazolták, hogy pánikrohamban a serotonin átvitel a frontális és temporális kéregben, míg a GABA transzmisszió a raphe magvakban változik meg (Dresler et al., 2013).

A *Kognitív teória* azt feltételezi, hogy a pánikbeteg idegrendszere túlérzékeny a szervezet autonóm belső jelzéseire – pl. tachycardia. A túlérzékenység következtében a normálisan nem érzékelt belső folyamatok „álriasztásokat” indítanak be: ártalmatlan jelzésre a stressz-reakciónak megfelelően a szervezet „küzd vagy menekül” üzemmódba kapcsol, és mozgósítja erőforrásait.

Terápia. A pánikbetegség terápiája gyógyszeres, pszichoterápiás vagy kombinált jellegű lehet. Pánikrohamban a gyógyszeres terapia lényegében benzodiazepinek adását jelenti, a nem gyógyszeres teendő a hyperventilláció csökkentése. Az APA a pánikbetegség kezelését akkor javasolja, ha az rontja a mindennapi életminőséget: munka, család, társasági kapcsolatok terén. Az egyénre szabott terapia célja a tünetek megszüntetése, de legalább a rohamok intenzitásának, gyakoriságának csökkentése, a szövődmények megelőzése, és a premorbid működési szint elérése (Bánki et al, 2015).

A pszichoterápiás módszerek közül a kognitív-viselkedés terapiás (CBT) módszerek rendelkeznek a legerősebb hatékonysági evidenciával. A kezelés feltétele a páciens motiváltsága és compliance. Jellemzően heti/kétheti gyakoriságú, 10-15 alkalmas terapiás üléseket kell vállalni.

A terapia számításba veszi a szorongást okozó hiedelmeket, formálja a szorongást fenntartó viselkedést, és megelőzi a relapsust. A CBT kiemelt céljai a következők:

- ♦ A testi jelenségek katasztrofizáló értelmezésének korrekciója;
- ♦ A szorongás menedzselésében alkalmazható technikák elsajátítása;
- ♦ A pánik szempontjából kritikus külső és belső ingerek, helyzetek expozíciója.

A terapia egyéni és csoportos formában is végezhető. Eredményességének követésére pontozó-skálák és otthoni rohamnapló vezetése hasznos.

A gyógyszeres terapia alapját hosszú-távú kezelésként az antidepresszánsok képezik, amelyeket rövidebb időszakban (általában a terapia megkezdésekor) benzodiazepinokkal lehet kiegészíteni. A benzodiazepinek a tünetek gyorsabb csökkentését szolgálják, de alkalmazásukat erősen mérlegelni kell az előny-kockázat kérdés mentén. Csak nagy

potenciálú benzodiazepinek javasoltak, újabb adatok alapján az alprazolam beállításánál is számolni kell az addikció kockázatával (Ashton, 2005).

Az antidepresszív kezelésben az első vonalbeli választást az SSRI-k (selectiv serotonin reuptake inhibitor), majd a TCA-k (tricyclic antidepressants) jelentik. 12 hét utáni hatástalan SSRI kezelés esetén mérlegelendő a TCA beállítása. Meggyőző hatástanulmányok igazolják az SNRI-k (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) eredményességét (APA, 2009).

Mindenképpen kiemelt szerepe van a terápiában és a megelőzésben is a páciensek pszichoedukációjának. A prevenciót életmódbeli tanácsadás, dietetikai szempontok, és a sport hangsúlyozása valósítja meg.

Prognózis. A pánikbetegség krónikus lefolyású. Adekvát, egyénre szabott farmako- és/vagy pszichoterápia az esetek 85%-ában hatékony. A jó premorbid személyiség és a rövidebb ideje fennálló tünet-együttes jobb prognózist jelez. A betegek 10–20%-ánál a panaszok tartósak maradnak (Kaplan et al, 1998). Általánosságban a páciensek 65%-a 6 hónapon belül jelentős remissziót mutat. Számolni kell azonban azzal, hogy provokáló tényezők ismételt visszaesést, állapotromlást idézhetnek elő. A szívinfarktus kockázata megduplázódik pánikbetegségben, coronaria betegségben szenvedőknél a roham myocardialis ischaemiát válthat ki (Katerndahl – Talamantes, 2000). Az öngyilkossági rizikó fokozott pánikbetegség esetén, ennek folyamatos monitorozása, és figyelembe vétele a terápia során elsőrendű feladat.

Depresszió

A depresszió jelentősége egyidős az emberiség történetével – ld. Ebers tekercsek, Hippokratész, Galénosz, Biblia. A köznyelv nagyon gyakran használja a kifejezést, jellemzően azonosítva azt a szomorúsággal. Az orvosi értelemben vett depresszióknak valóban központi eleme a rossz hangulat, de összetett problémáról van szó, amely a regulációs zavart is jelent: érzelmi, kognitív, magatartási és szomatikus szinten egyaránt.

Alapvető jellemzője, hogy háttérben meghatározott genetikai, biológiai és pszichoszociális komponensek találhatók, meghatározott tünetek

(minimum 5), meghatározott ideig (minimum 2 hét) állnak fenn, valamint meghatározott terápiára gyógyulnak. A kórisme felállításához tehát több testi és lelki panasz együttes fennállása szükséges, amelyeknél a súlyosság és az időtartam tekintetében meghatározott küszöböt kell átlépni. A depresszió diagnózisához szükséges az alábbi tünetekből öt együttes jelenléte, amelyekből legalább az egyik az első kettőből kerül ki.

- ◆ Depressziós, szomorú hangulat;
- ◆ Az érdeklődés és örömkészség jelentős csökkenése (anhedonia);
- ◆ Lényeges súly- és étvágy csökkenés/gyarapodás;
- ◆ Alvászavar (csökkent/fokozott alvás);
- ◆ Motoros nyugtalanság/gátoltság;
- ◆ Fáradtság, erőtlenség, levertség;
- ◆ Értéktelenség érzése, önvádolás, bűntudat;
- ◆ Csökkent gondolkodási-, koncentrációs- és döntési képesség;
- ◆ A halállal való foglalkozás, halálvágy, öngyilkossági szándék (terv, kísérlet).

A tünetek jelentős szenvedést/funkciózavart okoznak, testi betegséggel (agydaganat, hypo-thyreosis) nem magyarázhatók, és nem gyászreakcióról van szó. Megjelenésében a depresszió és a gyász erősen hasonlítanak ugyan, de a differenciálásukban a legérzékletesebb meghatározást Freud (1917) idézete fogalmazza meg: „*a gyászban a világ válik üressé, depresszióban maga az én*”.

A depresszió tünetekből meghatározó az étvágy- és az alvás változása, és a tünetek napszaki ingadozása. Klasszikusan csökken az étvágy, a beteg alvása romlik. A tipikus alvászavar a korai (gyakran hajnali) felkelés, amely után a beteg képtelen visszaaludni. A panaszok reggel a legsúlyosabbak, nehéz „beindítani a motort”, ha ezen sikerül túljutni, a napközbeni hatások enyhíthetik a szenvedést, estére kissé javulhat az állapot.

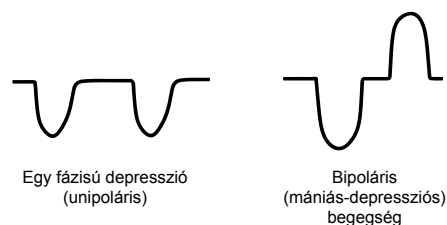
Létezik azonban egy ún. atípusos depresszió a klinikai gyakorlatban, amikor a beteg sokat alszik, és sokat eszik. Az atípusos depresszió jellemzői:

- ◆ Kifejezett szorongás,
- ◆ Hisztériás tünetek,

- ◆ Emocionális túlérzékenység,
- ◆ Fáradékonyság,
- ◆ Kezdeti inszomnia,
- ◆ Tünetek fordított napszaki ingadozása,
- ◆ Relative jó premorbid személyiség.

Az atípusos depresszió gyakoribb nőknél. A páciens tulajdonképpen mintha az alvásba menekülne a valós élet elől, és az evésben keres örömet, hogy azután a „bánatzsír” védje meg őt a lelki fájdalomtól. Sokszor ördögi kör indul el, és a felszedett kilók csak még enerváltabbá, inaktívabbá teszik, fokozzák az önértékelési zavart. Az atípusos depresszió egyik formája az ún. szezonális depresszió. A szezonális típusban nemcsak a téli, hanem a nyári időszakban is magasabb a depresszió előfordulása: a téli depressziónál a fényhiány, a nyárinál a magas hőmérséklet a meghatározó háttér.

A depresszió megjelenése szerint lehet unipoláris és bipoláris. Unipoláris esetben csak depressziós panaszok jelennek meg epizodikusan, a bipoláris esetben ezeket időnként felhangolt állapot váltja fel. A felhangoltság lehet enyhe, ilyenkor a páciens nem éli meg az állapotot problémaként, csupán nagyon aktív, energikus, keveset alszik, túl jó az étvágya. A bipoláris forma ritkább, és erősebben genetikai hajlamon alapul (Rihmer et al, 2015).



2. ábra. Forrás: saját szerkesztés

A bipoláris depressziónak specifikus formája a rapid ciklusú, az unipolárisnak pedig a rövid, visszatérő depresszió. A bipoláris kórképek a mai ismereteink szerint gyakrabban vannak jelen, mint korábban hittük (Rihmer és Angst, 2009). Felismerésük fontos, mert a terápiás megközelítés alapvetően más uni- és bipoláris esetekben. A nem megfelelő

kezelés vezethet rapid ciklusok kialakulásához, amelyeknél igen gyorsan váltakoznak a hangulati fázisok. Továbbá, az esetleges kevert affektív epizód – depresszió és mánia tünetei egyszerre vannak jelen – tovább fokozza az amúgy is magas suicid kockázatot (Rihmer et al, 2015).

Minden depresszió talán legkínzóbb tünete a szeretet- és az örömkészség elvesztése, amelyet súlyos büntudat kísér. A férfiaknál egyértelmű hangulatzavar nélkül is gondolni kell depresszióra, főként, ha az inaktivitás, döntésképtelenség a meghatározó jellemző. Ilyen esetben „depresszív tünet nélküli depresszió” állhat fenn, vagyis a páciens nem ismeri fel, vagy nem tudja megnevezni a negatív hangulatot, érzéseket, de egész nap semmit sem csinál, passzív.

„Depresszió nélküli” depresszió (rejtett depresszió) jellemzői:

- ◆ Sokféle testi panasz (pl. feji-, hasi-, hátfájdalom),
- ◆ Viselkedésbeli anomáliák,
- ◆ Szexuális zavar (↓↑),
- ◆ Alkohol- és/vagy drogfogyasztás.

A férfiak hajlamosabbak öngyógyításra, amely leggyakrabban az alkoholt (vagy egyéb addiktív szert), de akár a nagy zabálásokat is jelentheti.

Nem ritka az sem, hogy testi betegség mögé bújlik a depresszió, a szív-érrendszeri betegségek, az elhízás hátterében keresni kell a hangulatzavart. Az infarktus után a beteg túlélési esélyei jobban függenek az esetleges depressziójától, mint a koszorúerek állapotától.

Epidemiológia. A depressziók legfontosabb klinikai jellemzői Rihmer – Angst (2009) alapján:

- ◆ Nő-férfi arány:
 - ◆ major depresszió 2-2,5:1
 - ◆ bipoláris betegség 1:1
- ◆ Elvált/különlő/munkanélküli: 2-3-szor magasabb arány
- ◆ Visszatérő epizódok:
 - ◆ major depresszió 65-75%
 - ◆ bipoláris betegség 90-95%
- ◆ Szezonális 25-30%-ban fordul elő:
 - ◆ bipoláris > major depresszió
 - ◆ téli > nyári

Nemzetközi adatok szerint a hangulati betegségek gyakorisága a felnőtt lakosságban a major depresszió élettartam prevalenciája 4,6–15,7%, 1 éves prevalencia 3,4–5,2%, az 1 hónapos pedig 1,5–5,2%; bipoláris betegség esetén az adatok: 0,5–5,5% (élettartam), 0,3–1,7% (1 éves), 0,1–0,6% (1 hónapos). A hazai adatok szerint a hangulati betegségek gyakorisága a felnőtt lakosságban a major depresszió élettartam prevalenciája 15,1%, 1 éves prevalencia 7,1%, az 1 hónapos pedig 2,6%; bipoláris betegség esetén az adatok: 5,1% (élettartam), 1,1% (1 éves), 0,1–0,5% (1 hónapos) – Szádóczky et al. (1998) és Rihmer – Angst (2009).

Élettartam alapján a serdülőkor, a perinatalis időszak és a menopauza fokozott kockázatot jelent depresszióra. A nők magasabb rizikója elsősorban a reprodukív élettartamra jellemző, ezen belül kiemelt figyelmet igényel a premenstrualis, a terhesség alatti és a szülést követő időszak, valamint a fogamzásgátlók szedése.

A depresszió gyakran szövődik más pszichiátriai betegséggel:

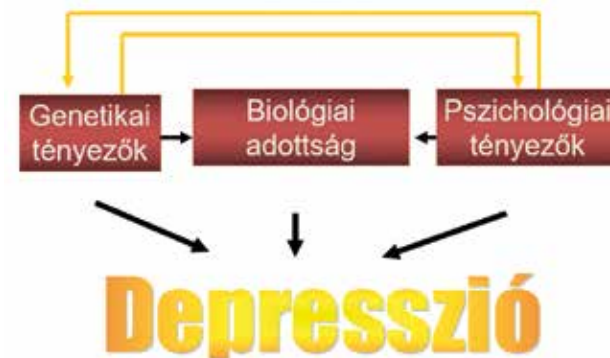
- ◆ Depresszió és pánikbetegség (20–25%-os egybeesés): a gyakori szív, hasi, illetve központi idegrendszeri panaszok félrevezetők lehetnek;
- ◆ Depresszió és alkohol/drog-betegség: a depressziós (férfi) betegek 20–25%-a másodlagosan szenvedélybeteg;
- ◆ Depresszió és személyiségzavar: a depressziós betegek 10–15%-ánál súlyos személyiségzavar is van.

A depresszió és a testi betegségek komorbiditása a következők szerint alakul. Cardiovascularis és cerebrovascularis betegeknel a depresszió kialakulása 3–5-ször gyakoribb. Egyéb szomatikus betegségek esetén a daganatos kórképben szenvedők rizikója közel 75% hangulatzavarra. Parkinson kórbán szenvedőknél ez az arány 35–40%, cukorbetegyeknel pedig az átlaghoz viszonyítva 2–3-szor gyakoribb az előfordulás. Kérdésként merülhet fel, hogy pszichológiai reakcióról van szó, vagy valódi komorbiditásról. Az utóbbit erősítik a következő jelek:

- ◆ Pozitív családi anamnézis,
- ◆ Ciklotim/depresszív premorbid személyiség,
- ◆ Megelőző affektív epizódok,
- ◆ Pszichotikus tünetek, önvádolás, suicidalitás,

- ◆ A tünetek napszaki ingadozása (estére javul a hangulat),
- ◆ Szezonális ingadozás.

Etiológia. A 3. ábra a depresszió kialakulását és okai szemlélteti:



3. ábra. Forrás: saját szerkesztés

A depresszió több tényezős betegség: sok gén együttes megléte jelenthet hajlamot rá, de a környezeti tényezők befolyásolják, hogy a hajlam megnyilvánul-e a kórképben. A kialakulásban több tényező játszik tehát szerepet egymásra hatva és épülve: genetikai, biológiai, lelki és szociális faktorok különböző kombinációban.

A személyiségjegyek alakításában a korai életesemények, a nevelés, anya-gyerek kapcsolat és a családi légkör a meghatározó. A kialakult személyiségjegyek közül a kényszeresség, szorongásos alkat, a hullámzó hangulat, melankólia hajlamosít a betegségre. Az első depressziós epizód gyakran stresszt okozó életesemény hatására alakul ki, de ez gyakrabban inkább érzékenyítő, mint kiváltó esemény. A folyamatot az ún. kindling mechanizmus írja le (Bender – Alloy, 2011), amelyet először az epilepsziával kapcsolatosan ismertek fel.

A lényege, hogy az ismétlődő negatív hatások érzékenyítik az idegrendszert, és lenyomatot hagynak az agyban, majd elérve egy küszöböt megjelenik a zavar. Ismétlődések során egyre kisebb is stresszor kiváltja, sőt egy idő után önmagától is beindul a kóros kör.

A szociális támasz fontos védő faktor: a mély, szeretetteljes légkör a legfontosabb tényező a depresszió kivédésében.

A genetikai hajlamra szolgál bizonyítékul a kórkép heritabilitása. Bipolaritás esetében ez 85% körül van, major depressziónál 31–40% közötti értéket mutat (Sullivan et al., 2000). A genetikai markerek közül számos gén polymorfizmust hoztak kapcsolatba a hajlammal: 5HT transzporter, receptor gének, MAO gének stb. A biokémiai diszreguláció hátterében álló hipotézisek például:

- ♦ Elégtelen serotonin transzporter működés,
- ♦ Elégtelen preszinaptikus HT1A receptor funkció,
- ♦ Túlérzékeny 5HT2A/2C receptorok,
- ♦ Elégtelen dopamin/noradrenalin transzporterek,
- ♦ HPA rendszer túlérzékenysége.

A Stressz-diatézis-depresszió modell lényege, hogy a korai traumák maradandó CRH + noradrenerg hiperaktivitást okozhatnak, amely maradandóan károsíthatja a hippocampus sejteket. Ezáltal csökken a feedback kontroll, és kis stresszorok is maximális stresszválaszokat provokálnak. Ismételt expozíciónál a jelenség (kindling) egyre kifejezettebb, a noradrenalin és serotonin receptorok megváltoznak idővel, így megjelenik a betegség.

A kórkép kognitív megközelítése az információ-felvétel és feldolgozás sajátosságait emeli ki. A depresszió esetében gondolkodási torzulások figyelhetők meg, az érintett úgy értékeli a világot, mintha fekete szemüveget viselne. Jellemző az automatikus, visszatérő, nehezen kontrollálható negatív szemlélet önmagáról, a világról, és a jövőről. Gondolkodásában szisztematikus hibák észlelhetők:

- ♦ Önkényes következtetések,
- ♦ Szelektív észlelés = „fekete szemüveg”,
- ♦ Szubjektivitás, általánosítás,
- ♦ Mindent önmagára vonatkoztat,
- ♦ Magnifikáció (események jelentőségének túlértékelése).

Összefoglalva, a genetikai konfigurációk fokozzák a felnőttkori depresszió esélyét. A fejlődés korai, „hyperplasticus” szakaszában a környezeti stresszorok átformálhatják a HPA válaszkésztséget, amelynek túlműködése a monoamin struktúrákat diszfunkcionálissá teheti. Ez pedig előbb-utóbb a betegség tüneteinek kialakulásához vezet.

A várandósság alatt és a menopauza körül manifesztálódó hangulatzavarokat (peripartum depresszió és perimenopauzális depresszió) a későbbiekben külön alfejezetben tárgyaljuk.

Terápia. A depresszió kezelésének célja a tünetek és a szenvedés csökkentése, a szövődmények és a visszaesés megelőzése, a családi, társasági és munkahelyi funkciók helyreállítása, valamint az életminőség javítása. A kezelés elsődleges és meghatározó eleme a páciens megfelelő edukációja, ezt követi a gyógyszeres, a pszichoterápiás és a kombinált kezelések egyénre szabott megtervezése. A terápiás lehetőségek részletesen:

- ♦ Pszichoedukáció,
- ♦ Biológiai terápiák (gyógyszeres terápiák, alvásmegvonás, fényterápia, ECT),
- ♦ Pszichoterápiák (egyéni támogató, egyéni célzott, CBT stb.).

A gyógyszeres terápiánál nagyon fontos az uni- és bipoláris depresszió differenciálása. Major depressziónál minden esetben szükség van antidepresszívumra, bipoláris betegségnél pedig hangulat-stabilizátorra. Alapvető szempontok a gyógyszeres terápiákkal kapcsolatban:

- ♦ A depressziós betegek különböző csoportjai különböző antidepresszívumokra reagálnak,
- ♦ Megfelelő adag megfelelő ideig,
- ♦ A hatás csak kb. 10–14 nap után mutatkozik,
- ♦ Mellékhatások jelentkezhetnek, de ezek többnyire átmenetiek.

A gyógyulás után a gyógyszeres terápiát átlagosan egy évig kell folytatni, de 50 éves kor feletti páciens esetében a folyamatos kezelés erősen mérlegelendő.

A depresszió kezelésével kapcsolatos öt legfontosabb üzenet:

- ♦ A depresszió nagyon gyakori, de alul-referált, alul-diagnosztizált és alul-kezelt betegség.
- ♦ A kezeletlen depresszió súlyos egyéni és társadalmi konzekvenciákkal jár.
- ♦ Az antidepresszív farmakoterápia alapvetően különbözik az unipoláris és bipoláris depresszióban.
- ♦ Farmakoterápia: megfelelő gyógyszer, megfelelő adag, megfelelő ideig. Szükség esetén szer-kombináció adandó.

- ♦ A depresszió eredményes kezelése lényegesen csökkenti a komplikációkat.

Prognózis. A WHO szerint 2020-ra várhatóan a depresszió lesz a második leggyakoribb fogyatékossgot okozó tényező, de az életkorhoz illesztett statisztika szerint a 15-49 évesek között már ma is ezt a helyet foglalja el. Egyben a legtöbb fogyatékossggal leélt életév is a depresszióhoz köthető. A kórkép mind közvetlen, mind közvetett következményei súlyosak, sőt jelentős egyéni és társadalmi terhet jelentenek. Legsúlyosabb szövődménye az öngyilkosság és a kiterjesztett öngyilkosság, amikor a depresszióban szenvedő a szeretteit is magával viszi a halálba.

Közvetetten pedig krónikus testi betegségek és civilizációs kórképek talaját teremti meg: szív- és érrendszeri betegség, rák. Ekkor a folyamat központi szereplője az immunrendszer sérülése és az immunválasz csökkenése, amely révén a szervezet védekező mechanizmusa romlik.

A major depresszió jelentős károkat okozhat a társas kapcsolatokban, a munkahelyi lehetőségekben, és gyakran szövődik tudatmódosító szerek abúzusával. A megfelelő kezelés esetén a major depressziós páciensek 70-80%-a szignifikáns javulást érhet el, bár legalább 50%-uk nem jól reagál a kezdeti terápiára. Jobb prognózist jelent a tünetek rövidebb idejű fennállása, a megelőző epizódot követő hosszabb, gyógyult időszak, a fiatalabb életkor és jobb premorbid személyiség. Rossz prognózis jele, ha a páciens remissziója nem teljes. Ez meghatározóbb, mint a kezdeti tünetek súlyossága, valamint a pszichotikus epizód.

A nem kezelt depresszió szövődményei Rihmer et al. (2002) alapján:

- ♦ Öngyilkosság 15-19%,
- ♦ Öngyilkossági kísérlet (bipoláris > major depresszió) 35-50%,
- ♦ Másodlagos alkohol/drog betegség 30-55%,
- ♦ Munka elvesztése 1,8-2,5-ször nagyobb,
- ♦ Szeparáció, válás 2-3-szor nagyobb,
- ♦ Fokozott szomatikus mortalitás 2-2,5-ször nagyobb,
- ♦ Az egészségügyi ellátás fokozott terhelése 2,5-szer nagyobb.

Premenstrualis szindróma

Frank 1931-ben ismertetett egy tünet-együttest, amely 4-14 nappal a menstruáció előtt jelentkezik (Foukas, 1972). Ez felel meg a premenstrualis szindróma (PMS) első leírásának, jelentőségét azonban sokáig nem ismerte fel az orvosi gyakorlat. Több orvos csak a környezetében élő nők menstruációt megelőző panaszait észleli, de nem tekinti önálló betegségnak a PMS-t (O'Brien, 1993).

A premenstrualis szindróma az ovulációt követő időszakban fellépő fizikális és lelki panaszokból áll, amelyek a menstruáció felléptekor azonnal, illetve azt követően néhány órával megszűnnek. Megítélése az elmúlt évtizedekben sokat változott. Az American Psychiatric Association által 1987-ben javasolt elnevezés: késői luteális dysphoria – már utalt a progeszteronhiány lehetséges etiológiai szerepére is, DSM-III-TR. A DSM-IV kritériumrendszerének mellékletében szerepelt a premenstrualis dysphoria (PMDD) elnevezés, amely a DSM-V-ben már önálló betegségként a depressziós zavarok csoportjába sorolható. Gyakorlati szempontból érdemes elkülöníteni a PMS és a PMDD fogalmát.

A PMS jóval gyakoribb, a nők mintegy 75-95%-át érinti. Tünetei enyhébbek: testi panaszok (mellfeszülés, has-, derék- és hátfájdalom, fejfájás) és pszichés problémák (ingerlékenység, aluszékonyság, fáradékonyság, étvágy-növekedés). A PMS nagy gyakorisága miatt nem tekinthető önálló betegségnak. A premenstrualis dysphoria a luteális fázis utolsó hetében lép fel, vezető tünetei: a depresszív hangulat, szorongás, érzelmi labilitás, csökkent érdeklődés, indítékhiány (Erős – Gubán, 2016). A nők mintegy 5%-ában fordul elő, és a tünetek olyan súlyosak, hogy életviteli zavarokat, munkahelyi és családi problémákat okoznak, sőt akár suicidiumhoz, parasuicidiumhoz, másokkal szembeni agresszióhoz vezethetnek (Erős, 1996). A PMDD esetében a tünetek elsősorban pszichológiai, kognitív és affektív természetűek.

A PMDD-t mindezek alapján betegségnak kell tekintenünk. A betegségben szenvedő nők 86%-a élete során átesik egy kórházi kezelést igénylő depresszió, körükben 5-6-szor gyakoribb a depresszió, mint az átlag populációban.

Ez összecseng a régóta ismert adattal, hogy a nők kétszer gyakrabban betegszenek meg depresszióban, mint a férfiak, s ez a jelentős nemi differencia a reprodukív életévekben a legszembetűnőbb. A reprodukív időszak biológiája – amely az egyike a legvitathatatlanabb különbségeknek a nők és férfiak között – a lehetséges kiváltó tényezője ezen adatnak. Valószínű, hogy a premenstrualis hangulati változások növelik a nők depresszív betegségek iránti fogékonyságát. Az affektív betegségekre való hajlam felismerésében a PMS, a PMDD sokat ígérőnek tűnik. A premenstrualis dysphoria és a postnatalis depresszió között észlelt kapcsolat kiemelkedő fontosságú: PMDD fennállásakor szignifikánsan többször lép fel gyermekágyi hangulatzavar. Ez pedig hosszútávú következményekkel járhat, hiszen a gyermek személyiségfejlődésében is korrigálhatatlan zavarokat okoz (Erős, 1998).

A kórkép általában a harmincas életévek elején indul, szemben a fájdalmas menstruációt jelentő dysmenorrhoeával, amely leginkább a kamaszkor betegsége.

Etiológia. Bár a havivérzést megelőző panaszok régóta ismertek, pontos mechanizmusuk ma sem eléggé tisztázott (Rojansky et al., 1991). A korábban feltételezett endometrialis (méhből származó) okokat, így a régebben gyanúba vett „menotoxinok” felszabadulását kizárták. Az egyértelmű ugyan, hogy a PMS az ovulációhoz kapcsolódik, de a valódi ok nem tisztázott. A kórképben szenvedő nők gonadalis szteroid szintjében és/vagy a ciklus szabályozásában sem találtak eltérést. Ennek megfelelően a havivérzést megelőző endokrin történések kikapcsolása sem védi ki jelentkezésüket (Schmidt et al., 1991). Két komponens szükséges a PMS jelentkezéséhez. Az első a trigger, amely nyilvánvalóan az ovuláció, illetve az általa eredményezett reprodukív hormonális változások. A második tényező a triggerre való érzékenység, amely a PMS hangulati változásait okozza. Mitől érzékeny az egyik nő, és a másik nem? Ez a kulcskérdés a PMS létrejöttében. A hátteret a normális hormonális események által beindított pszichoendokrin mechanizmusok képezik (Rapkin, 1992).

Sok tényező merül fel az érzékenység okaként: vannak adatok, amelyek genetikai háttérre utalnak, de a nők szociális, gazdasági helyzete,

táplálkozási szokásai, stresszszintje, személyisége, fizikális edzettsége is befolyásoló tényező.

Egyéb lehetséges faktorok is felmerülnek: a nemi hormonok ciklikus fluktuációja, abnormális pajzsmirigyműködés, endorphindeficiencia, vitaminok és ásványi sók szerepe. A feltevés logikus ugyan, hogy a nemi hormonok, amelyek a menstruális ciklus részei, a PMS okai lehetnének, de a releváns hormonok (ösztrogén, progeszteron, FSH, LH, prolaktin, tesztoszteron) szintjében nincs különbség PMS-ben szenvedő és egészséges nők esetén. Ez azt bizonyítja, hogy az ovuláció triggerként hat, de nem a valódi ok. Éppen ezért az időnként alkalmazott progeszteron szupplementáció nem bizonyult hatásosnak.

A pajzsmirigy csökkent működése a PMS-re emlékeztető tüneteket okozhat, s mivel a pajzsmirigy-problémák gyakoriak nőknél, ezért indokolt ellenőrzése. Ugyanakkor PMS-ben szenvedő nők pajzsmirigy-hormonjainak értékei a normál határon belül voltak.

A legvalószínűbb, a vizsgálatok által leginkább bizonyított ok a normál petefészekhormonokra adott abnormális neurotranszmitter-válasz. Az ovarialis szteroidoknak az agyban több lehetséges mediátora van: katekolaminok, monoaminok, endogén opioid peptidek, encefalin, GABA, serotonin, prosztaglandin. A b-endorphinok koncentrációja alacsonyabbnak tűnik a luteális fázisban a PMS-ben szenvedő nők esetén, és a b-endorphin-szint naltrexonnal vagy clonidinnel való befolyásolása csökkenti a tüneteket.

A serotonin-dysreguláció szerepe a depresszióban jól ismert. S mivel a depresszió egyik fő tünete a PMS-nek, a serotonin szerepe jogos felvetésnek tűnt. A PMS-ben szenvedő nők esetén valóban abnormális serotonin aktivitást találtak, s a serotonin reuptake gátlók hatásosnak bizonyultak a PMS kezelésében. Úgy tűnik, hogy a serotonin-dysreguláció a végső közös útja azoknak a kül- és/vagy belvilágból származó okoknak, amelyek PMS-t eredményeznek (Ashby et al, 1988).

A PMS pathomechanizmusában feltehetően központi szerepet játszik a progeszteron metabolizmusának zavara: bomlástermékek közül az egyik (allopregnanolon) az idegrendszerre nyugtató hatású a GABA-A receptorhoz kapcsolódva. A másik bomlástermék (pregnanolon) ellentétes hatást fejt ki.

Terápiás lehetőségek. Kezelési szempontból a PMS 3 típusát kell elkülönítenünk.

- ♦ Fiziológias PMS: enyhe panaszok, amelyek a mindennapi tevékenységet nem zavarják, nem igényelnek specifikus terápiát; pszichés támogatás, tanácsadás elegendő kezelésükhöz.
- ♦ Másodlagos PMS: pszichiátriai betegség, amelyhez PMS társul, ez esetben az alapbetegséget kell kezelni. Mivel a PMDD és a depresszió számos tünete egymást átfedi, fontos, hogy ne tévesszük össze a két betegséget.
- ♦ Elsődleges PMS: visszatérő pszichológiai és fizikális tünetek jellemzik a menstruációs ciklus luteális fázisában.

A PMS okaként számos tényező (környezeti, pszichoszociális, stressz, kapcsolati problémák, személyiségzavarok) szerepelhet, így nem meglepő, hogy nem-specifikus terápia hasznos lehet: diéta, vitamin terápia, stresszoldás, relaxáció, jóga, testmozgás. A heti 3 alkalommal végzett 45 perces aerobik jótekonnyan csökkenti a PMS tüneteit.

Bár a „premenstrualis hypoglycaemia” az édességkívánás miatt felmerül, a korábban javasolt cukordús-diéta nem bír létjogosultsággal, hiszen nincs szó alacsony vércukorszintről. Ugyanakkor a komplex szénhidrátdús diéta (müzli, burgonya, gabonapehely) jótekonny a tünetekre (szignifikánsan csökken a depresszió és az irritabilitás). Ennek magyarázata, hogy a serotonin szint kb. másfél órával a szénhidrátok fogyasztása után megemelkedik, azonban ez a hatás csak néhány óráig tart, úgy hangulatjavító hatása is csak időleges.

Javasolt az alkohol, a só, a koffein és a cukorfogyasztás kerülése. Amennyiben puffadás a panasz, és a sómegvonás nem segít, ritkán diuretikum alkalmazására is sor kerülhet a só- és vízkiválasztás fokozása céljából.

A magnézium vérszintjének esetleges csökkenése a premenstruális időszakban az egyik lehetséges ok a PMS létrejöttében, így terápiás alkalmazása jótekonny hatású. A magnéziumhiány specifikus agyi dopamin-csökkenést okoz, egyben befolyásolja a glukóz-indukálta inzulin-elválasztást. Ez lehet a magyarázata az édesség-kívánásnak és a fáradékonyságnak. A magnéziumszint csökkenése a perifériás vérben ezzel szemben nem volt egyértelműen kimutatható (Choung – Dawson,

1994). Mindazonáltal feltehető, hogy a perifériás vér és a központi idegrendszer magnézium-koncentrációja nem paralel változik.

Vannak feltételezések, amelyek szerint a tryptofan szupplementáció segíthet a panaszok csökkentésében, de óvatosságra int, hogy magasabb dózis eosinophilia-myalgia szindrómát provokálhat.

Gyógyszeres kezelés. A súlyos PMS-ben szenvedő nők esetén a fenti terápiák hatástalanok, agresszívebb beavatkozásra van szükség: serotonin reuptake gátlók eredményesen alkalmazhatók. Másik lehetőség a GABA rendszer támadáspontú szerek alkalmazása. Ez utóbbinál viszont az addikció veszélyét szükséges mérlegelni.

Tehát a PMS-ben szenvedő nők kezelésére van mód. Az enyhe és a közepesen súlyos esetek non-invasív módszerekkel kezelhetők, de a rendkívül súlyos esetek akár a petefészek ciklusának hormonális vagy sebészi felfüggesztését is indokolhatják. A legsokátigérőbb terápia a serotonin-reuptake gátlók alkalmazása, amely közepes/ súlyos esetekben elsőként választandó módszer. Kimutatott, hogy a GABA agonisták (mint az allopregnanolon) a serotonin-receptorokat is szabályozzák. Ilyen hatásmechanizmus feltételezhető pl. az alprazolam esetén.

Várandósság alatti lelki zavarok

A terhesség a közhiedelemben úgy él, mint az érzelmi kiegyensúlyozottság megtestesítője. Az anyaság a világ legcsodálatosabb élményeként él a köztudatban. A terhességet, a szülést és az újszülött gondozását örömteli, fantasztikus élményként szokás emlegetni. Ez többnyire igaz, de a nők egy része az élet e szakaszában gyakran kimerültséget, szorongást vagy egyéb lelki panaszt él meg, amelyhez éppen az elvárások miatt sokszor bűntudat, önvádolás társul. A várandósság és a szülés drámai változással jár testi, lelki és társadalmi szerepbeli értelemben egyaránt.

Fejlődési vagy úgynevezett normatív krízis következik be, amely során a korábbi problémamegoldó mechanizmusok elégtelenné válnak; új készségeket kell elsajátítani a lelki fejlődés és a társadalmi környezet által elvárt feladatok megoldásához. A krízis mindig fordulópont – változásra kényszeríti az egyént –, amely óriási növekedési lehetőségeket

rejt magában, ám ugyanakkor fokozott sérülékenysége is jellemzi. A folyamat gyakran feszültséggel, stressz megélésével jár, s a megoldás sikerességében az egyén személyisége meghatározó: a perfekcionizmus és szorongás kifejezett nehézséget jelent a feladat elaborálásában is.

Általában az orvosok is védő tényezőnek gondolják a terhességet a pszichés problémákkal szemben. Kraepelin (1896) írta le elsőként azt az összefüggést, amelyet ma is számos szakember egyértelmű tényként kezel: a terhesség idején javul a depresszió. E vélemény szerint, a terhesség 1. trimeszterére még lehet jellemző a hangulatingadozás, de a 2. trimeszter már energikus, feldobott hangulatot jelent a pácienseknél. Ez a feltételezés lehet részben az oka, hogy a terhesség alatti depressziót gyakran nem ismerik fel, vélhetően alul-diagnosztizálják. Háttérben sokszor a kezeléssel kapcsolatos ismeretek hiánya és félelmek is meghúzódnak.

Ugyanakkor a terhesség alatt a depresszió előfordulása gyakori. Egy nagy metaanalízis szerint az antenatal depresszió prevalenciája 6,5–12,9% között szóródik (Raudzus, 2009). Hasonló eredményt mutatott a 2004 óta megjelent vizsgálatok szisztematikus, retrospektív értékelése: 7,4% (2,2–12,6%), 12,8% (10,7–14,8%) és 12,0% (7,4–16,7%) a terhesség mindegyik trimeszterére vonatkozóan. Vannak adatok, amelyek szerint ez az arány akár 20%-ot is elérheti (Bennett et al., 2004).

Hangsúlyozni kell, hogy azok a nők, akik anamnézisében major depresszió szerepel, kiemelten veszélyeztetettek depresszió irányában a terhesség alatt, még inkább akkor, ha ebben az érzékeny időszakban megszakítjuk az antidepresszánsok szedését.

Epidemiológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a várandósság során és a postpartum időszakban a pszichiátriai tünetek előfordulása egyaránt megnövekszik. A stressz hatását a terhességre sokat kutatják napjainkban, s bár az eredmények nem egyértelműek, az világos, hogy mind az anyára, mind a magzatra rövid és hosszú távú negatív következményekkel jár. A stressz és később a szorongás, a depresszió által kiváltott hatások vagy közvetlenül a tünetek révén, vagy indirekt módon hathatnak. Például az anhedonia rontja az anya és a magzat érzelmi kapcsolatát, az étvágyvesztés pedig nehezíti a megfelelő táplálkozást. A kísérő tünetek miatt e betegségek gyakran szövődnek öngyógyítással, azaz

kontroll nélküli gyógyszerfogyasztással, alkoholizálással, dohányzással. A terhesség alatti (antenatalis) depresszió és a dohányzás között például egyértelmű összefüggést mutattak ki a kutatók (Zuckerman et al., 1989).

Az anyai szövődmények közül a relapsus, az ön- vagy magzatkárosító magatartás veszélye a leggyakoribb. Úgy tűnik, hogy a stressz által kiváltott magzati szövődmények összefüggést mutatnak a terhesség időszakával. A korai időszakban átélt stressz egyes vizsgálatok szerint a magzat elvesztéséhez vezethet. A későbbi időszakban, főként a harmadik trimeszterben átélt stressz viszont nagy valószínűséggel koraszüléshez, és a magzat méhen belüli fejlődésének elmaradásához, azaz kis súlyú újszülötthöz vezet. A jelenség háttérében több mechanizmust feltételeznek, leginkább a magas anyai kortizol szinttel, és annak a placentán való átjutásával magyarázzák (Avni-Barron et al., 2010).

A terhesség alatti depresszió és szorongás esetén észlelt emelkedett kortizol szintet gyanúba veszik a szülészeti komplikációk és a magzati viselkedési eltérések okaként. A jelenséget „magzati programozásnak” hívják. A depressziós anyák újszülöttjei nyugtalanabbak, gyakran rendkívül sírósak, hajlamosak negatív érzelmekre és magatartási problémákra. Ehhez hasonlóan a terhesség harmadik harmadában fennálló anyai szorongás szignifikánsan növeli az alvási és érzelmi problémák, valamint a szorongás előfordulását a gyermekekben.

A szülés utáni depresszió az anya ön maga, illetve a baba iránti törődésének csökkenésével, az anya–gyermek közötti kötődés romlásával, akár az újszülött elhanyagolásával járhat. A depresszióban szenvedő anyák ritkábban szoptatnak, és több problémával küzdenek a szoptatással kapcsolatban. Összefoglalásképpen hangsúlyozzuk tehát, hogy a kezeletlen perinatalis depresszió komoly kockázatot jelent az anyára és a gyermekekre egyaránt (Erős – Hajós, 2010).

Szülés utáni hangulatzavarok

A szülés egy nagy irreverzibilis és bio-pszichoszociális életesemény, amikor az addigi gyerekszerepből a szülő szerepébe kell átlépni. Ez a szerepváltás sok változással jár, és viszonylag rövid időn belül következik be,

éppen ezért a szülés valódi „rite de passage”, amely során a gyermek-korból az anyaszerepbe való átlépést társadalmi normák, megnövekedett elvárások, sőt, akár tabuk is befolyásolják. Így érthető, hogy számos érzelem kapcsolódik a szüléshez: öröm; szomorúság, szorongás, a baba féltése – egyaránt és egy időben észlelhető. Speciális érzelem a gyász érzése; azaz egy dédelgetett álm elvesztése: a terhesség alatt az anya a magzattal való kommunikációja során elképzelt egy képet a babáról, amely legtöbbször különbözik a megszületett újszülöttről. Még ha gyönyörűbb is a valóság az elképzelténél, ismerkedni kell a „kis idegennel”.

Az elvárások, miszerint a baba megszületése az élet legboldogabb pillanata, nem mindig egyeznek az anya érzésével, aki ezért büntudatot, önvádlást érezhet. A szülést követő hangulatzavarok három fő formája különböztethető meg: a postpartum blue, a postpartum depresszió és a postpartum pszichózis.

A postpartum blue nagyon gyakori, 70–80%-ban fordul elő. Leggyakrabban az első tíz napban jelentkezik, sírós, ingerlékeny hangulat, alvászavar, érzékenység jellemzi. A tünetek általában átmenetiek; támogatás, beszélgetés, empátia önmagában segíthet. Az esetek egy részéből azonban a szülés után depresszió (postpartum depresszió – PPD) alakulhat ki. A PPD előfordulása az átlagnépességben 10–15% (Metha – Sheth, 2006), a fiatal, kamaszkorú anyák körében gyakoribb. A szülés utáni (postpartum) pszichózis 0,1–0,2%-ban fordul elő, nagyon florid tünetegyüttes, a realitáskontroll elvesztése jellemzi. A postpartum pszichózis általában a schizoaffectiv betegségek közé sorolható. Rendkívül fontos annak tudatosítása, hogy a postpartum depresszió az esetek többségében bipoláris depresszió, és a csecsemőgyilkosságok (főleg, ha a bűncselekmény szociálisan, illetve pszichológiailag nem magyarázható kellően) többsége fel nem ismert postpartum depresszió vagy postpartum pszichózis alatt történik (Spinelli, 2004; Wisner et al, 2003, Hatters et al., 2009).

Perinatalis stressz

A terhesség és a frissen megélt anyaság mind fizikai, mind pszichológiai értelemben törvényszerűen megnövekedett stresszel jár együtt. Az

állandósult stressz hatására fizikai és mentális betegségek egyaránt jelentkezhetnek. Számos klinikai vizsgálat kutatta a súlyos, krónikus stressz hatását az anyára és a magzatra, amely valószínűleg a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely irányítása alatt valósul meg, de epigenetikus és valószínűleg egyéb tényezők is érvényesülnek.

A stressz hosszú távú hatásának etiológiájában úgynevezett epigenetikus mechanizmus merül fel. Az egyén stresszre adott válasza korai életszakaszban alakul ki, amelyben az anyai gondoskodás meghatározó. A hatásmechanizmust elsősorban állatkísérletekben igazolták: az anyai stressz hatással van az utód hippocampusában a glükokortikoidreceptor- (GR-) gén expressziójára. A gén promoter régiója stressz hatására nem metilálódik (azaz aktiválódik), így fokozott stresszválasz, szorongásos hajlam alakul ki (Talge et al., 2007). Érdekes, hogy a metionin megvonása az étrendből (fehérjehiány) hasonló következményekkel jár.

Epidemiológia. A perinatalis depresszió előfordulása 15–20% körül van a népességben. Számos tényező ismert, amely a perinatalis depresszió és/vagy szorongás előfordulását megsokszorozza, vagy éppen ellenkezőleg, az ellenálló képességet növeli. Ezek a faktorok biológiai (genetikai és hormonális), valamint pszichológiai okok, a szociális háttérből és életmódból adódó természetűek lehetnek.

Perinatalis depresszió rizikófaktorai:

- ♦ anamnézisben szereplő depresszió és PMDD (premenstrual dysphoric disorder),
- ♦ fiatal (20 éves) életkor,
- ♦ rossz szociális háttér,
- ♦ egyedül élő státusz,
- ♦ sokgyermekes család,
- ♦ házassági konfliktus,
- ♦ terhesség iránti ambivalencia,
- ♦ a terhesség előtti és a korábbi terhesség alatti depresszió a legerősebb rizikófaktor a jelen, illetve a következő terhesség alatti és a szülés utáni depresszió kialakulására.

A szociális háló mind rizikó-, mind védőfaktor szerepét töltheti be a kórkép kialakulásában. Ez a család, a barátok és az ismerősök érzelmi, anyagi támogatását jelenti. Kiemelt szerepe van a családnak és a pár-

kapcsolatnak. Azok a kismamák, akiknek saját anyjukkal való kapcsolata problémás, veszélyeztetettebbek a PPD-re, de ugyanez igaz az egyedülálló, rosszabb anyagi körülmények között élőkre is (Erős – Hajós, 2011). A házastársi kapcsolat minőségének meghatározó szerepét számos megfigyelés is igazolta. Például, Ugandában élő primitív törzsek ismerete az „amakiro” jelenségéről. Úgy vélik, hogy a férfi szexuális hűtlensége a várandósság alatt megfertőzi ezzel a kórral az asszonyt, aki a szülés után zaklatott lelkiállapotba kerül, amelynek tünete, hogy „meg akarja enni a babát”.

A tudomány ismeretei szerint természetesen nem „fertőző betegség” okozza a depressziót, de a házassági konfliktusok, a férj érzelmi instabilitása erős veszélyeztető tényezőnek tekinthető. A PPD-ben szenvedő asszonyok férje sokszor éretlen, kissé feminin, passzív, intimitásra kevésbé képes.

Diagnózis. Az antenatal és a postnatal periódusban jelentkező depressziót a megjelenés ideje és a depresszió szükséges kritériumrendszer alapján diagnosztizáljuk. Bár a major depresszió kritériumai terhesség alatt ugyanazok, mint általában; a felismerés nehéz lehet. Számos depresszív tünet, mint a fáradékonyság, alvási- és étvágyváltozás ugyanúgy lehet önmagában a terhesség tünete is, nem szükségszerű, hogy depresszióra utaljon. További nehézséget jelent, hogy a PPD-ben szenvedő nők gyakran vonakodnak beismerni problémáikat az anyaszerephez kötődő elvárások miatt. A személyiségükből adódóan is nehezen kérnek segítséget szenvedéseik enyhítésére.

A perinatalis depresszió felismerést segíthetik a kérdőívek. Jól alkalmazható az EPDS skála (Edinburgh Postnatal Depression Scale), amelyet 1987-ben fejlesztettek ki. Ez önpontozós skála, amelyet mind a terhesség idején megjelenő, mind a szülés utáni időszakban kialakuló depresszió felismerésére validáltak már Magyarországon is (Wisner et al., 2002).

Prognózis. Az időben felismert és kezelt perinatalis depresszió prognózisa jó. A postpartum depresszió az orvosi gyakorlatban lehetséges szövődményei miatt is kiemelt figyelmet érdemel. PPD-ben szenvedő anyák gyermekeinek IQ-ja átlag 4 ponttal alacsonyabb az egészséges anyák gyermekeihez viszonyítva. Jellemző, hogy a gyermekek verbális

fejlődése késik, pszichomotoros és kognitív fejlődésük zavart lehet, körükben gyakori a diszlexia, diszkalkulia és egyéb tanulási zavarok.

A legsúlyosabb szövődményként akár suicidummal és csecsemőgyilkossággal is számolni kell.

Megelőzés és terápia. A várandósság alatti szorongás és depresszió megelőzését többirányú megközelítés teheti sikeressé. A megelőzés hatékony módja a coaching, főbb területei a következők.

Az omega-3 zsírsavnak a depresszió megelőzésével kapcsolatos jótékony hatását több vizsgálat igazolta. Napi 2–3 g bevitele ajánlatos kismamáknak, amely az anya számára a depresszió elleni védekezést, az utód számára pedig a pszichomotoros fejlődés ideális feltételeit, a várható IQ magasabb pontszámát jelenti.

Az omega-3 zsírsav bizonyítottan jótékony hatású a magzat és az újszülött neurokognitív fejlődésére (Freeman et al. 2008). A DHA (omega-3 zsírsav metabolitja) befolyásolja a serotonin-metabolizmust, és csökkenti a gyulladásos hajlamot, amelyek a depresszió etiológiájához kapcsolódnak. A postpartum depresszió és az anyai csökkent DHA-szint között összefüggést mutattak ki (Otto et al., 1997). A természetes forrást jelentő halfogyasztás hazánkban igen alacsony, a kismamák különösen tartanak az esetleges nehézfém-só-mérgezésről, és terhesség alatt a halételek gastrointestinalis tüneteket okozó kockázata megnő. Ideális megoldást jelenthet az omega-3 zsírsav (DHA) szupplementáció, 2–3 g/nap hatékony dózisban.

A depresszió megelőzését, illetve kezelésének hatékonyságát a megfelelő folsavbevétel segíti, így ez jelenti a táplálkozási tanácsadás másik kulcskérdését, amelynek egyidejűleg fel kell tárnia az esetleges kóros étkezési szokásokat is.

A sport depresszió- és szorongásmegelőző hatásáról több tanulmány született (Blumenthal, 2007). Bár a hatásmechanizmus nem teljesen ismert, annyi bizonyos, hogy a pulzusszámot megnövelő sport az agyi endorfinszint megemelkedését eredményezi. A várandósok testmozgását sok tévhit övezi, többnyire az orvosok is eleve tiltják. Ezzel szemben szövődménymentes terhesség esetén nincs arra adat, hogy a mozgás veszélyeztetné a magzatot, legfeljebb a sport fajtáját célszerű átgondolni. (Küzdősportok, lovaglás nem javasolt ebben az időszakban.) Számos

vizsgálat igazolta, hogy a terhesség alatti fizikai aktivitás nem növeli a koraszülés és a kis születési súly kockázatát (Gavard – Artal, 2008). Az Amerikai Nőgyógyászati Szakmai Kollégium napi 30 perc mérsékelt intenzitású mozgást javasol a kismamák számára. A postpartum depresszió megelőzése és kezelése szempontjából a sport több vizsgálatban eredményes módszernek bizonyult. A postpartum időszakban támogatni kell a páciens, hogy módot és időt találjon a testmozgásra.

Az alvászavarok igen gyakoriak a hangulatzavarban szenvedő betegeknél. Az alvászavar gyakran korai jele a pszichés problémáknak, s az alvásmegvonás érzékenyít depresszióra. A várandósság alatti és szülés utáni időszakban a hormonális és neurotranszmitter változások gyakran vezetnek alvási problémákhoz: mind az elalvás, mind a folyamatos alvás zavara gyakori. A normális cirkadián ritmus helyreállítása a vizsgálatok szerint javítja a depresszió tüneteit. Vannak adatok, amelyek a fényterápia jótékony hatását igazolták a terhesség alatti és postpartum depresszió esetén. A kismamák alvása a baba ellátása miatt eleve sokszor elégtelen, a kimerültség könnyen kiválthatja az arra hajlamosakban a pszichés betegségeket. Törekedni kell arra, hogy a férj, esetleg egyéb segítség bevonásával elérjük a kívánatos alvásmennyiséget és a normális napszaki ritmust. Elégtelen éjszakai alvás esetén nem a felkelést követő visszaalvás (úgynevezett luxusalvás), hanem az ebéd utáni alvás biztosítja a bioritmusba illeszkedő, rekreáló pihenést. A konzultáció nagyon fontos, ezzel megelőzhető az öngyógyszerelés és a baba regulációs (alvási) zavara, amely ördögi kört indíthatna el. A korai beavatkozásra kell törekedni a hatékonyság növelése és a szövődmények elkerülése céljából.

A perinatalis időszakban körülbelül a nők 4%-a szorult gyógyszeres kezelésre. A kérdéssel kapcsolatban számos adatot publikáltak az elmúlt években, amelyek több esetben ellentmondásosak. Alapvető probléma, hogy a kezelést illetően nincs szakmai protokoll, s a gyógyszerek felírása off-label módon történhet. Az ismeretek korlátait az jelenti, hogy a legtöbb vizsgálat kis esetszámú, nem összehasonlító jellegű és retrospektív, amely az értékelést nehezíti. Az orvosok többsége fél a gyógyszeres kezeléstől, de nem ismeri a betegség esetleges veszélyeit a magzatra és az anyára. Az eddig ismert szakirodalmi tények és saját tapasztalat alapján a következő elveket emelem ki:

- ◆ Az anya egészsége az elsődleges szempont.
- ◆ A kezeletlen pszichiátriai betegség önmagában veszélyezteti a magzat egészségét.
- ◆ A pszichiátriai gyógyszereknek, az első trimeszterben alkalmazva, nincs evidens teratogén kockázata.
- ◆ A gyógyszeres kezelés mindig szoros után követéssel történjen!

Irodalom

1. American Psychiatric Association (2009): *Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder (2nd ed)*. Washington, USA.
2. American Psychiatric Association (2013): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, USA.
3. Ashby CR et al. (1988): Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity on premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry*, 24(2):225–233.
4. Asthon H (2005): The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3):249–255.
5. Avni-Barron O et al. (2010): Preconception planning to reduce the risk of perinatal depression and anxiety disorders. *Expert Rev Obstet Gynecol*, 5(4):421–435.
6. Bánki MC et al. (2015): Szorongásos zavarok. In: Füredi J, Németh A (szerk.) *A pszichiátria magyar kézikönyve (5. kiadás)*, pp. 276–286. Medicina könyvkiadó, Budapest.
7. Beghi E et al. (2007): Headache and anxiety-depressive disorder comorbidity: the HADAS study. *Neurological Science*, 28(S2):217–219.
8. Bender RE, Alloy LB (2011): Life Stress and Kindling in Bipolar Disorder: Review of the Evidence and Integration with Emerging Biopsychosocial Theories. *Clinical Psychological Review*, 31(3):383–398.
9. Bennett HA et al. (2004): Depression During pregnancy. *Clin Drug Invest*, 24(3):157–179.
10. O'Brien PM (1993): Helping women with premenstrual syndrome. *BMJ*, 307(6917):1471–1475.
11. Blumenthal JA (2007): Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Medicine*, 69(7):587–596.

12. Buckley PF et al. (2009): Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenic Bulletin*, 35(2):383–402.
13. Chen YH et al. (2010): An increased risk of stroke among panic disorder patients: 3-year follow-up study. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55(1):43–49.
14. Choung CJ, Dawson EB (1994): Magnesium levels in premenstrual syndrome. *Nutrition Research*, 14(11):1623–1634.
15. Cox BJ et al. (1990): Substance abuse and panic-related anxiety: a critical review. *Behavioural Res Therapy*, 28(5):385–393.
16. Domschke K et al. (2011): Neuropeptide S receptor gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(9):938–948.
17. Dratcu L (2000): Panic, hyperventilation and perpetuation of anxiety. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*, 24(7):1069–1089.
18. Dresler T et al. (2013): Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, 120(1):3–29.
19. Erős E, Rockenbauer M, Czeizel E (1996): A premenstruális szindróma fogalma és hazai gyakorisága. *Orvosi Hetilap*, 137(47):2615–2619.
20. Erős E (1998): A premenstruális szindróma jelentősége és kezelési lehetőségei. *Lege Artis Medicinae*, 8(7-8):486–492.
21. Erős E, Hajós A (2010): A depresszió kezelése terhesség alatt. *Psychiatria Hungarica*, 25(6):478–482.
22. Erős E et al. (2012): A pozitív családtervezés gyakorlata az Országos Gyermek-egészségügyi Intézetben – az elmúlt hat év tükrében. *Orvosi Hetilap*, 153(42):1667–1673.
23. Erős E, Hajós A (2011): A perinatalis depresszió és szorongás megelőzése perikoncepcionális gondozással. *Orvosi Hetilap*, 152(23):903–908.
24. Erős E, Gubán Á (2016): A PMS mint a perinatalis időszak szövődményeinek preszimptomatikus markere, pp. 35. In: *A pszichiátria jövője – utazás térben és időben: Magyar Pszichiátriai Társaság XX. Vándorgyűlése, Budapest.*
25. Foukas M. (1972): Laktationshemmende Wirkung des Pyridoxins. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 97(10):396–397.
26. Freeman MP et al. (2008): Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *Journal Affect Disord*, 110(1-2):142–148.
27. Gavard JA, Artal R (2008): Effect of exercise on pregnancy outcome. *Clinical Obstet Gynecol*, 51(2):467–480.
28. Gomez-Caminero A et al. (2005): Does panic disorder increases the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed database. *Psychosom Medicine*, 67(5):688–691.
29. Hatters FS et al. (2009): Postpartum psychosis: Strategies to protect infant and mother from harm. *Current Psychiatry*, 8(2).
30. Kaplan HI et al. (1998): Panic disorder and agoraphobia. In: *Millet KC (ed.): Kaplan and Saddock's synopsis of psychiatry: Behavioural sciences/clinical psychiatry (8th ed.)*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, USA.
31. Katerndahl DA et al. (2000): A comparison of persons with early-versus late-onset panic attacks. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(6):422–427.
32. Kraepelin E (1896): *Psychiatrie – Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig, Németország.
33. Mehta A, Sheth S (2006): Postpartum depression: How to recognize and treat this common condition. *Medscape Psychiatry & Mental Health*, 11(1).
34. National Institute of Mental Health (2017): *Panic disorder among adults*. Bethesda, USA.
35. Otto SJ (1997): Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *European Journal Clin Nutr*, 51(4):232–242.
36. Rapkin AJ (1992): The role of serotonin in premenstrual syndrome. *Clinical Obstet Gynecol*, 35(3):629–636.
37. Raudzus SH (2009): Managing unipolar depression in pregnancy. *Current Opinion Psychiatry*, 22(1): 13–18.
38. Rihmer Z et al. (1985): A mitrális prolapszus szindróma pszichiátriai vonatkozásai. Differenciált terápiás lehetőségek. *Cardiologia Hung*, 15(2):191–194.
39. Rihmer Z et al. (2002): Strategies for suicide prevention. *Current Opinion in Psychiatry*, 15(1):83–87.
40. Rihmer Z, Angst J (2009): Mood disorders – Epidemiology. In: *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (9th edition)* (Eds. Saddock BJ et al.). Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, USA.
41. Rihmer Z, Fekete S (2012): Öngyilkosság és öngyilkossági kísérlet. Öngyilkossági rizikó és protektív faktorok, pp. 91–112. In: *Kalmár S, Németh A, Rihmer Z. (szerk.): Az öngyilkosság orvosi szemmel*. Medicina Könyvkiadó, Budapest.
42. Rojansky N et al. (1991): Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest*, 31(3):146–152.

43. Schmidt NB et al. (2000): Effects of heart-rate feedback on estimated cardiovascular fitness in patients with panic disorder. *Depression Anxiety*, 12(2):59–66.
44. Schmidt PJ et al. (1991): Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome (see comments). *New England J Med*, 324(17):1174–1179.
45. Spinelli MG (2004): Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives. *American Journal of Psychiatry*, 161(9):1548–1557.
46. Sullivan PF et al. (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10):1552–1562.
47. Szádóczy E et al. (1998): The prevalence of major depressive and bipolar disorder in Hungary. *Journal of Affective Disorders*, 50(2):153–162.
48. Talge NM et al. (2007): Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal Child Psychol Psychiatry*, 48(3-4):245–261.
49. Weissman MM et al. (2000): Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 96(1):24–35.
50. Wisner KL et al. (2003): Postpartum disorders: Phenomenology, treatment approaches, and relationship to infanticide. In: *Infanticide: Psychosocial and Legal Perspectives on Mothers Who Kill*. (Ed. Spinelli MG), pp 36–60. American Psychiatric Publishing, Washington, USA.
51. Wisner KL et al. (2009): Postpartum Depression. *New England J Med*, 347(3):194–199.
52. Woo JM et al. (2002): Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(10):1785–1787.
53. Zuckerman B et al. (1989): Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviours. *American Journal Obstet Gynecol*, 160(5):1107–1111.

A szerzőkről

Bártfai Ildikó

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem elvégzése után (1977) belgyógyász szakvizsgát tett (1981), majd kardiológiából szakvizsgázott (1987).

Szakmai pályafutását a Semmelweis Orvostud. Egyetem Kórélettani Tanszékén kezdte, mint demonstrátor. A Semmelweis Egyetem II. Belklinikáján dolgozott 1977- 1994 között. 1994-1996-tól vezette a Visegrádi Kórház Belgyógyászati Osztályát.

Számos kutatói ösztöndíjban vett részt: 1985-1990 „Frederic Joliot-Curie” Sugárbiológiai Intézet, Budapest, Brigham & Women's Hosp. 1990, Harvard Med, Sch. Boston. Atheroscler. Research Inst. 1990-1992 USC Los Angeles.

1996-tól osztályvezető volt az EGIS Gyógyszergyár NyRt-nél, ahol jelenleg is tudományos szakértő. A Ferencvárosi Eü. Szolgálatnál is dolgozik 1994-től, jelenleg is. 2003-tól tevékenykedik kardiológus-belgyógyászként az Istenhegyi Magánklinikán.

Társasági Tagságok: Magyar Kardiológusok Társasága Európai Kardiológus Társaság Magyar Hypertonia Társaság Magyar Belgyógyász Társaság American Heart Association Előadások, Publikációk Első- és társszerző kb. 90 tudományos előadásban, 30 publikációban.



Béres László

Szakmai pályafutását 1986-ban az óbudai Szt. Margit kórházban kezdte. Szülészeti-nőgyógyászati (1991) és endokrinológiai szakvizsga (1998) után a menopauza és a nőgyógyászati endokrinológia irányába specializálódott. A Semmelweis Egyetem II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2007-ben önkéntes segítő státuszba került, ahol az endokrin szakrendelésen konzultánsként és a szakvizsga-jelöltek mentoraként 2013-ig dolgozott. Jelenleg a magánrendelőjében és a Maternity Magánklinika Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai központjában rendel. Elnökségi tagja a Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Társaságnak, a Magyar Menopauza Társaságnak és a Magyar Reproductív Immunológiai Társaságnak.



Császár Albert

Császár Albert 1979-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. A későbbiek során 4 szakvizsgát szerzett, belgyógyászként 1983-tól a SE III. sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozott. 1999-ben nyerte el a HIETE I. sz. Belgyógyászati Klinika klinikaigazgatói posztját egyetemi tanárként. 2001-ben az Országos Gyógyintézeti Központ Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosaként működött. 2007. óta az újonnan megalakult HM Állami Egészségügyi Központban, majd ennek utódjában a Honvédkórház II. sz. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa. 1993-ban orvostudomány kandidátusa címet, 1998-ban habilitációs fokozatot, majd 1999-ben MTA doktora címet kapott. 2002-ben Széchenyi Professzori Ösztöndíjban részesült. Oktatói tevékenysége keretén belül 6 PhD hallgató végzett irányítása alatt.

3 éven keresztül az Innsbrucki Egyetem Biológiai és Genetikai Intézetében dolgozott ösztöndíjasként. Két alkalommal volt több hónapon keresztül az USA-ban, utoljára 1995-ben a Rockefeller Egyetemen Fogarty Ösztöndíjjal.

Számos könyv szerkesztését végezte és sok könyvfejezetet is írt, angol nyelvű közleményeinek száma 51, impaktfaktor értéke 134,2, idézettsége meghaladja az 1700-at. Számos hazai és külföldi szaklap szerkesztő bizottsági tagjaként működött.



Erős Erika

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán summa cum laude eredménnyel végzett. Első szakvizsgája neurológia, majd pszichiátria, mindkettő jeles eredménnyel. 2007-ben első alkalommal indult kiemelt szakvizsgákra épülő szexuál-medicinai képzés az Európai Unióban, amelynek eredményeként nemzetközi szexuál-medicinai szakértői képesítést (FECSM) szerzett.

Első munkahely a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Pszichiátriai osztálya volt, ahol az osztályos munkán túl neurológiai és neurotraumatológiai konzíliumot is ellátott. Ezt követően az Országos Közegészségügyi Intézet Humángenetikai és Teratológiai Osztály munkatársaként a premenstruális szindrómával, családtervezéssel és szülés utáni depresszió megelőzésével foglalkozott. A fő tudományos munkássága az epilepsziában és a pszichiátriai betegségben szenvedő nők gyermekvállalási kérdései köré épül. Jelenleg az ÁEEK Családtervezési és Gyermekegészségügyi Osztály szakmai irányítója. 2000-óta a Jól-lét és Egészség klinika vezetője.



Farkas Katalin

A SOTE általános orvosi kar elvégzését követően, 1977 óta dolgozik a Szent Imre Kórházban 1982-től, a belgyógyászati szakvizsgát követően az angiológia lett a speciális szakterülete. Aktív részt vállalt az I. Belgyógyászatban működő angiológiai ambulancia megszervezésében és a korszerű noninvazív diagnosztikai laboratórium kialakításában. 2005 óta vezeti a Szent Imre Kórház Angiológia profilját. Klinikai farmakológus, belgyógyász angiológus szakvizsgával, hypertonológus, lipidológus, obezitológus, valamint 2000 óta az ESH európai hypertonia specialista, 2016 óta a CESMA-UEMS európai vascularis medicina képesítésével rendelkezik. 2006-ban védte meg PhD értekezését. 2011 óta tagja az Angiológia és Érsebészet Kollégium tanácsadó testületének. Vezetőségi tagja a Magyar Angiológus és Érsebész Társaságnak (2011–2015 között főtitkára), a Magyar Hypertonia Társaságnak, alapító elnökségi tagja a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaságnak.



Kovács István

1967-ben született Marosvásárhelyen. Középiskolai tanulmányait a marosvásárhelyi Bolyai Farkas Gimnáziumban végezte, itt is érettségizett. A sorkatonai szolgálat után a marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemen kezdte orvosi tanulmányait, majd 1999-ben a Semmelweis Egyetemen diplomázott. 2005-ben belgyógyászatból szakvizsgázott, 2009-ben az MDT Diabetológus Orvosa minősítést is megszerezte. 2014-ben diabetológiából licencvizsgát tett.

Az egyetem elvégzése óta az Uzsoki kórház II Belgyógyászati osztályán dolgozik, részben osztályon, részben 2005-től a Diabetológiai Szakambulancián.



Masszi Gabriella

1980-ban végzett „summa cum laude” minősítéssel a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános orvosi Karán. 1985-ban aneszteziológia és intenzív terápia, 1993-ban belgyógyászat, 1995-ben kardiológia, illetve 1998-ban klinikai farmakológia szakvizsgát tett. 2013-ban szerzett PhD tudományos fokozatot, illetve 2014-ben hipertónológus minősítést. Az egyetem elvégzését követően 1980–90 között a Tétényi úti Kórház Központi Intenzív Osztályán, majd 1990–2003 között a V. Belgyógyászat-Kardiológia osztályon dolgozott. Ezt követően tíz éven keresztül a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Kardiológiáján folytatta pályafutását, ahol először részlegvezető főorvos, majd osztályvezető helyettes volt. 2013 szeptemberétől a Nyíró Gyula Kórház, OPAI Belgyógyászati osztályát vezeti. Érdeklődési köre a kardiovaszkuláris rizikó és prevenció speciális csoportokban (nők és idősek). Rendszeresen publikál hazai és nemzetközi szaklapokban, illetve több könyv szerzője és szerkesztője. Rendszeres előadó szakmai kongresszusokon és egyéb rendezvényeken. Tagja számos szakmai társaságnak (Magyar Hipertónia és Nephrológiai Társaság, Magyar Nőgyógyász Társaság, Európai Kardiológus Társaság). Emellett jelenleg a Magyar Menopauza Társaság főtítkára, valamint a Magyar Kardiológusok Társasága Farmakoterápiás munkacsoportjának vezető-ségi tagja. 2010-től a „Harc a Női Szívekért” Alapítvány kuratóriumának elnöke, illetve 2011-től a „Teadélután a nők szívének védelmében” laikus klub vezetője.



Rihmer Zoltán

c. egyetemi tanár, az MTA (orvostudomány) doktora. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Orvostudományi Karának Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés osztályán dolgozik. Orvosi diplomáját a Pécsi Orvostudományi Egyetemen 1971-ben nyerte el. 1971 és 1973 között a Pomázi Munkaterápiás Intézetben, majd 1973–2007 között az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben dolgozott, 1983-tól fogva osztályvezető főorvosként. Szakképesítései: pszichiátria, neurológia és klinikai farmakológia. Kutatási területe: a kedély- és szorongásos betegségek genetikai-biológiai, ill. klinikai-epidemiológiai vonatkozásai, különös tekintettel a depressziók differenciál diagnózisára, valamint a hatékony terápiák és az öngyilkossági veszély előrejelzésére, az antidepresszívumok és szuicidium kapcsolatára és a pszichiátriai betegek öngyilkosságának megelőzésére. Kutatási eredményeiről több mint 520 közleményben, ill. könyv-fejezetben számolt be, (több mint 260 angol nyelven) illetve egy könyve és négy szerkesztett könyve jelent meg, kumulatív IF (absztraktok nélkül) 550 felett, független idézettsége 5400 felett, h-index: 42.

Számos hazai és nemzetközi tudományos társaságnak/szervezetnek tagja, ill. vezetőségi tagja. Több hazai és nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja. Három alkalommal részesült a Magyar Pszichiátriai Társaság Nyíró Gyula Nívódíjában (1987, 1998, 2013). Elnyerte a New Yorki Columbia Egyetem és az American Foundation for Suicide Prevention által adományozott Brickell Suicide Research díjat (1999), a Magyar Pszichiátriai Társaság Elnöki különdíját (2005), a bipoláris betegség kutatására létrejött nemzetközi alapítvány Aretaeus díját (2010) a Hemingway Alapítvány Dr. Szabó György díját (2010), az European Bipolar Forum életmű-díját (2011) a Magyar Pszichiátriai Társaság „Oláh Gusztáv” Életmű díját (2012) a Széchenyi Díjat (2012) és az International Society of Neurobiology and Pharmacopsychiatry által adományozott Aristoteles Gold Medal in Lifetime Achievement in Mental Health díjat. 2018 januárjától az Európai Tudományos és Művészeti Akadémia rendes tagja.



Rojkovits Bernadett

1980-ban fejezte be tanulmányait a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1986-ban reumatológiai, majd 1990-ben klinikai farmakológiai szakvizsgát tett. 1995-től SOTE Doktori iskola hallgatója. 2000-ben Semmelweis Egyetem Doktori iskolában megvédte Ph.D. értekezését, melynek címe „A rheumatoid arthritis aktivitását és kimeneteletét jelző prognosztikai tényezők vizsgálata” volt. 2005-ben orvos szakjogász végzettségei szerzett az ELTE-n.

1980–1981 között a Szent István Kórház Radiológiai osztályán, 1982–1986 között a Jahn Ferenc Kórház Reumatológiai osztályán, 1986–2002 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet F, C reumatológiai osztályán, majd az Orvostovábbképző Egyetem Reumatológiai Tanácskén dolgozott. 2003. február 1-től a Betégápoló Irgalmasrend - Budai Irgalmasrendi Kórház II. Reumatológiai osztályát vezette, 2016-tól a Reumatológiai Centrum Reumatológia I. Rehabilitációs osztály vezető főorvosa.



Schuller János

1959-ben született Budapesten. 1983-ban szerzett általános orvosdoktori diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen summa cum laude minősítéssel. Munkahelyei: 1983-86.: Uzsoki Utcai Kórház I. Belgyógyászati Osztály; 1986-1992.: Péterfy Sándor Utcai Kórház „C” Belgyógyászati Osztály. 1992-1996.: Szent László Kórház VI. Infektológiai Osztály, majd 1996-2014. Szent László Kórház III. Infektológiai Osztály (Hepatológia és Gasztroenterológia), 2004-től osztályvezető főorvosként. 2014. óta Uzsoki Utcai Kórház Hepatológiai Ambulancia valamint 2014-2017. Medcover Egészségközpont. 2018. óta Róbert Mágánkórház. Szakképesítései: belgyógyászat, infektológia, gasztroenterológia. 2010. óta vezetőségi tagja a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaságnak és a Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciójának. Rendszeresen tart előadásokat a négy orvosegyetemen és különböző továbbképző tanfolyamokon és publikál hazai szakmai folyóiratokban. Fő érdeklődési területe a hepatológia.



Szegedi Norbert

A II. Neuropszichiátriai Klinikán kezdte orvosi pályafutását 1983-ban. Neurológiai, majd pszichiátriai szakvizsgát tett, érdeklődése egyre inkább az agyi érbetegségek, a stroke felé tolódott. Az 1995-ben a Nemzeti Stroke Program betetőzéseként létrehozott Agyérbetegségek Országos Központjában dolgozott 2007-ig, 2001-től főorvosként. 2007 őszén a nemzeti stroke centrum felszámolását követően az Országos Idegtudományi Intézetbe került vezető pozícióba, majd 2009-ben felkérték az Állami Egészségügyi Központ Stroke Részlegének vezetésére. Jelenleg az MH Egészségügyi Központ Neurológiai osztályának részlegevezető főorvosa. Érdeklődése kezdettől fogva kiterjedt az akut stroke ellátáson, a thrombolysisen túl a vaszkuláris neurológia belgyógyászattal és pszichiátriával közös határterületeire is.



Takács Eszter

Egyetemi diplomáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Általános Orvostudományi Karán 1980-ban szerezte, majd a Hajnal Imre Egészségtudományi Egyetemen 1987-ben Belgyógyász, 1996-ban Endokrinológia szakvizsgát tett.

1980-1995 Uzsoki Kórház I. Belgyógyászati osztályán, majd 1996–1997 családorvosként dolgozott. 1997-től jelenleg is az Uzsoki Kórház II. Belgyógyászati osztályán dolgozik, 2001-től főorvosi beosztásban. Az Endokrin Ambulancia vezető főorvosa, ahol döntően pajzsmirigy betegségekkel foglalkozik. Rövid idejű családorvosi tevékenysége során némi rálátást szerzett a területi munkára, az ott felmerülő diagnosztikai problémákra.



Ujfalussy Ilona

Budapesten, a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végezte tanulmányait, melyeket 1982-ben summa cum laude minősítéssel fejezett be. 1982-ben az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben kezdett el dolgozni. 1986-ban a reumatológiai és fizioterápiás, 1989-ben az allergológia és klinikai immunológia szakvizsgát is megszerezte.

1997 és 2002 között prof. dr. Gergely Péter vezetésével a SOTE Doktori Iskoláját végezte, majd 2004-ben megszerezte meg a PhD fokozatot „Az ízületi gyulladás aktivitásának mérése és a progresszió gátlását célzó hagyományos DMARD kezelés eredményei arthritis psoriaticában” címmel. 2000- és 2007 között a Budai Irgalmas Kórház II. sz. Reumatológiai osztályán dolgozott. 2006 és 2007 között az intézet tudományos tanácsának titkári funkcióit is betöltötte. 2007. július 1. óta a Honvéd Kórház Reumatológiai osztályát vezeti. 2007 óta az osztályon akkreditált képzőhely révén reumatológus és immunológus szakorvosjelölteket oktat. 2014 és 2017 között a Semmelweis Egyetem Fizioterápiás Tanszékén felkért előadóként tartott angol és magyar nyelvű képzést.

Számos magyar és angol nyelvű publikációja jelent meg, elsősorban a gyulladásos reumatológiai betegségek témakörében. 1996 óta a Magyar Reumatológia folyóirat rovatvezetője.



Zámolyi Károly

1973-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1974 és 1996 között az Orvostovábbképző Intézetben majd Egyetemen dolgozott. Belgyógyászatból (1978) és kardiológiából (1981) tett szakvizsgát. 1996-tól a fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház Kardiológiai Osztályát vezette. Fő érdeklődési területe az aritmológia, a klinikai elektrofiziológia és a katéteres ablatio. 1995-ban Torontóban ösztöndíjasként dolgozott. Katéter ablatios témában szerzett kandidátusi fokozatot 1995-ben. 2005 óta az ESC fellow-ja. „Honoris causa szívelektrofiziológus” címet kapott. 115 tudományos közleménye jelent meg, és több könyv társszerzője. Ritmuszavarok címmel önálló könyve jelent meg. A Magyar Kardiológusok Társasága elnökségének 1995 óta tagja, 2004-2007 között a társaság elnöke volt. Több cikluson át tagja volt a Kardiológus Szakmai Kollégiumnak. 2001-ben „Zárday Imre emlékérem” kitüntetésben részesült, „Pro Sanitate” és több alkalommal „Pro Societate” kitüntetést kapott. Két alkalommal (1997 és 2002) az Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díját nyerte el.

