



Szűcs-Bencze Laura, Szabó Nikolett dr.

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

Migrén és társbetegségek

A MIGRÉN AZ EGYIK LEGGYAKORIBB ELSŐDLEGES FEJFÁJÁSBETEGSÉG ÉS HOSSZÚ TÁVON JELENTŐS ÉLETMINŐSÉG-RONTÓ HATÁSSAL RENDELKEZIK. A MIGRÉNHEZ SZÁMOS SZISZTÉMÁS, NEM NEUROLÓGIAI BETEGSÉG IS TÁRSULHAT, AMELYEK HATÁSSAL LEHETNEK A MIGRÉNES ROHAM FREKVENCIÁJÁRA ÉS INTENZITÁSÁRA IS. TOVÁBBÁ, A KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁT IS BEFOLYÁSOLHATJÁK, A MIGRÉN KEZELÉSÉBEN ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK PEDIG NÖVELHETIK EGYES BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK RIZIKÓJÁT.

Mi jellemző a migrénre?

A migrén a lakosság 12-18%-át érinti, nőkben háromszor gyakrabban fordul elő és elsősorban az aktív korosztályt érinti. Lefolyását tekintve megkülönböztetünk epizodikus és krónikus migrént. Ha a roham havonta minimum 15 alkalommal jelentkezik 3 hónapon keresztül, akkor krónikus formáról beszélünk. Gyakran egy változatos tünetekkel járó aurajelenség vezet be a fejfájást. Az aurajelenség, ami lehet szikralátás, látótérkiesés, szédülés, zsibbadás, beszédzavar, akár bénulás is, igen zavaró és sokszor félelmetes a beteg számára. Általában 20-30 percig tart és teljesen elmúlik. Az aurát nem minden esetben követi fejfájás. A migrénes roham jellemzően féloldali, erős, lüktető fájdalom, amelyet vegetatív tünetek kísérnek, úgymint a fény-, hang- és/vagy szagérzékenység, a hányinger, a hányás. Bármilyen fizikai aktivitás kifejezetten rontja a fájdalmat. A fejfájás lecsengése után gyakori jelenség a posztroma, amely megjelenhet fáradtság, éhség vagy éppen egy felfokozott állapot formájában is. A betegség diagnosztizálását követően a legfontosabb lépés, hogy enyhítsük a beteg panaszait. A rohamterápiában és a profilaktikus kezelésben is számos gyógyszer áll a rendelkezésünkre, de mindezt személyre szabottan kell alkalmaznunk, figyelembe véve a társbetegségeket és a már rendszeresen szedett gyógyszereket is.

Melyek a migrén terápiájának lépései?

A migrénes roham enyhítése kiemelt fontosságú. Célja, hogy a fejfájás erősségét és időtartamát csökkentse, valamint a kínzó vegetatív tüneteket is mérsékelje. Az enyhébb migrénes fejfájásban nem szteroid fájdalomcsillapítók (NSAID) is kipróbálhatók, mint acetilszalicilsav, paracetamol, diclofenac, ibuprofen, naproxen, metamizol kombinálva görcsoldóval (drotaverin) és hányinger-csillapítókkal (metoclopramid, domperidon). Koffein jó kiegészítése lehet az NSAID-terápiának. Közepesen erős, vagy erős fejfájás esetén javasolt specifikus gyógyszerek választása, amelyek képesek a kísérő tünetek csökkentésére is és profilaktikus hatással is bírnak. Jelenleg két gyógyszer-csoport áll rendelkezésre, a triptánok és a gepántok. A triptánokat már több mint 30 éve alkalmazzuk. Lipofil vegyületek, így képesek átjutni a vér-agy gáton is. Hatásukat tekintve szelektív szerotonin_{1B/1D} receptor-agonisták, ezért vazokonstriktort váltanak ki és gátolják a vazóaktív neuropeptidok felszabadulását. Vizsgálatokból ismert, hogy a calcitonin gene-related peptide (CGRP) és a P-anyag felszabadulása az agyburkok ereinek dilatációjához vezet. A triptánok a MAO-A- és a CYP-rendszeren metabolizálódnak és döntően a vesén keresztül eliminálódnak. Nem kívánatos mellékhatásai és alkalmazásuk

ellenjavallatai is ezen tulajdonságoknak tulajdoníthatók. Ezek a mellékhatások az álmoság, fáradtság, hányinger, szédülés, kipirulás, illetve a kardiovaszkuláris érintettség miatt palpitáció, mellkasi nyomásérzés. Magyarországon jelenleg 3 hatóanyag elérhető: sumatriptan, rizatriptan, eletriptan. A rizatriptan szájbán diszpergálódó formában, a sumatriptan pedig subcutan injekció formájában is kapható. Valamint külön ki kell emelnünk a sumatriptan és naproxen kombinációját. Újabb roham- és profilaktikus kezelésként is alkalmazhatóak a gepántok. Magyarországon jelenleg a rimegepánt érhető el a betegek számára. Ez egy CGRP-receptor-antagonista, ami kémiai úton blokkolja a neuropeptid receptorát, ezáltal képes a fájdalom megszüntetésére, másnaponta való alkalmazásával pedig megelőző terápiaként is alkalmazható. Szájban diszpergálódó formája kényelmes használatot biztosít. A kardiovaszkuláris rendszerre nincs hatással. A gyógyszer 96%-ban plazmafehérjéhez kötődik és a CYP3A4 és CYP2C9 rendszeren metabolizálódik, nagyobb részben a széklettel, kisebb részben a vizelettel eliminálódik. Leggyakoribb mellékhatása a hányinger. A profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél alkalmazzuk, akiknek havonta több migrénes rohamuk van és a rohamterápia hatása számukra nem elégséges. A leggyakrabban alkalmazott nem specifikus megelőző kezelések a béta-blokkolók (propranolol, metoprolol, bisoprolol), triciklikus antidepresszáns

(amitriptilin), antiepileptikum (topiramát, valproát), antihipertenzívumok (candesartán, lisinopril). Onabotulinum-A kezelés is hatékony krónikus migrénben, de Magyarországon kevésbé elterjedt.

Az utóbbi évek újdonságaként megérkezett a biológiai terápia, és négy CGPR-rendszeren ható molekula került forgalomba (fremanezumab, erenumab, eptinezumab, galcanezumab). Az erenumab a CGRP-receptor blokkolásán fejt ki hatását, míg a többi magát a ligandot blokkolja. Jelenleg Magyarországon kereskedelmi forgalomban a fremanezumab és az erenumab érhető el autoinjektor formájában. A hagyományos szerekkel összevetve hatékonyságuk és mellékhatásprofiljuk is kedvezőbb. Hosszú távon biztonságosan alkalmazhatók, és akár teljes fejfájásmentesség is elérhető velük. A monoklonális antitestek a vese útján eliminálódnak vagy a májban metabolizálódnak. Általános tünetek, túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak, főként az injekció beadási helyén, emiatt a gyógyszert abbahagyni nem kell. A havi vagy 3 havi adagolás kényelmessé teszi a beteg számára a monoklonális antitestek alkalmazását. Beállítása mindig neurológus által történik.

A gyógyszeres kezelésen túl sokat tudunk segíteni a betegnek életmódi tanácsokkal és pszichés vezetéssel.

Melyek a migrén leggyakoribb társbetegségei?

Akár a genetikai eredményeket vesszük figyelembe, akár az epidemiológiai adatokat, a migrén számos betegséggel együtt fordul elő. Prevalenciájukat tekintve a leggyakrabban előforduló társbetegségek: szorongás és depresszió, kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedések, hyperlipidaemia, thyreoiditis, arthritis, pollenallergia, irritábilis bél szindróma, diabetes mellitus, elhízás, hypothyreosis, inzulinrezisztencia, policisztás ovárium szindróma, endometriózis, alvászavarok.

Ezek a kórképek nemcsak a migrén provokáló tényezőjeként szerepelhetnek, de a metabolikus betegségek hatással

vannak a migrénben alkalmazott gyógyszerek felszívódására, metabolizmusára is, és fordítva – a migréngyógyszerek növelhetik például a kardiovaszkuláris rizikót vagy befolyással lehetnek a pajzsmirigyhormonokra, a hangulatra.

Mit tudunk a migrén és a depresszió kapcsolatáról?

A migrénben és depresszióban jól ismert közös pont a szerotoninrendszer zavara. Újabb eredmények megmutatják, hogy súlyos depresszióban jelentősen magasabb a CGRP szintje, így nem meglepő, hogy depresszióban sokkal gyakrabban fordul elő migrénbetegség. A migrén és a depresszió külön-külön is jelentős életminőség-romlást eredményez, azonban együttes előfordulásuk nagyon megnöveli a munkából kiesett napok számát, ezzel nagy terhet róva az egyénre és a társadalomra. Fontos a migrénes beteg hangulatzavarának felmérése és együttes kezelése, valamint, ha a depressziós beteg fejfájásra panaszkodik, azt is komolyan kell vennünk és az NSAID túlhasználat elkerülése érdekében mielőbb szakemberhez kell irányítanunk. Megelőző kezelésként a hangulatzavarral küzdő migrénes betegnek is adható az amitriptilin.

Ennél a betegcsoportnál a legfontosabb a beteg pszichés vezetése, a pszichológiai támogatás.

A depresszióval komorbid migrén kezelésében ígéretes megközelítés a tudatos jelenlét alapú kognitív terápia (mindfulness-based cognitive therapy, MBCT). Az MBCT a hagyományos kognitív viselkedésterápia elemeit integrálja mindfulness gyakorlatokkal. Míg a kognitív viselkedésterápia a kognitív torzításokból fakadó negatív automatikus gondolatok (pl. „Senki sem tud rajtam segíteni”, „Soha nem fogok meggyógyulni.”) felülírását célozza meg, addig a mindfulness-elemek a jelen pillanatra való fókuszálást és a gondolatok ítéletmentes elfogadását segítik. A mindfulness-alapú intervencióknak a krónikus fájdalom kezelésében mutatott hatékonyságát több metaanalízis is

alátámasztja, amelyek alapján ezek a módszerek csökkentik a fájdalom intenzitását, a fájdalommal kapcsolatos distresszt, valamint képesek mérsékelni a komorbid affektív kórképek, pl. a depresszió tüneteit. A pozitív hatások különösen kifejezettek migrénes betegek körében: az MBCT képes csökkenteni a rohamok gyakoriságát és intenzitását, valamint a fájdalom életminőségre gyakorolt negatív hatását. A mindfulness alapú terápia szintén hasznosak lehetnek a gyógyszer-túlhasználatból fakadó fejfájással is küzdő migrénes betegek számára. Habár a mindfulness-alapú intervenciók nem gyógyítják ki fejfájásukból a betegeket, az eredmények azt sugallják, hogy ezek az eljárások hatékonyan támogatják a migrénes betegek kezelését, és segítik őket egy magasabb szintű életminőség elérésében.

Mekkora a migrénes betegek kardiovaszkuláris rizikója?

Önmagában az a tény, hogyha valaki migrénes, kétszeresére emeli az angina, a stroke és az átmeneti agyi keringészavar kockázatát. Emögött gyakran a túlzott gyógyszerhasználatot gyanítják, azonban kimutatták egy új vizsgálatban, hogy az aura vagy aura nélküli migrén az iszkémiás stroke kockázatát duplájára, a szívinfarktus kockázatát pedig akár tizenhatszorosára emeli, függetlenül az NSAID-használattól. Sajnos migrénben az erek belhártyájának, az endothelnek a működése sem megfelelő, amely együtt a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszer zavarával magasvérnyomás-betegség kialakulását okozza. Ez a CGRP-szint emelkedéséhez vezet (vazodilatációs hatása miatt), ami növeli a migrénes rohamok számát. A vérlemezék működészavara is ismeretes migrénben, és együtt a fenti eltérésekkel, már jelentős kockázatot jelent a szív-ér rendszeri betegségek kialakulásában. Ezért azoknál a migrénes betegeknél, ahol magas a kardiovaszkuláris rizikó, vagy már átéstek szívinfarktuson vagy stroke-on, nem javasolt a triptánok

alkalmazása. Helyettük a gepántok és NSAID-ok adhatók, valamint az életmódváltás és profilaktikus terápia hozhat enyhülést.

Milyen metabolikus állapotok befolyásolják a terápiát?

Ha a szervezet metabolikus státusza megváltozik, akkor az a gyógyszerek felszívódására, hasznosulására, metabolizmusára és eliminációjára is hatással lehet.

Pajzsmirigy-működészavar esetén a gyógyszerek felszívódása megváltozhat. Ha a testsúly jelentős változásával társul, akkor a lipofil gyógyszerek eloszlása megváltozik. A CYP enzimrendszerek gyorsabb működése miatt a triptánok, a gepántok és az amitriptilinmetabolizmus gyorsabb lesz és az elimináció is érintett lehet. A prevencióként alkalmazott propranolol gátolja a metabolikusan aktív pajzsmirigyhormon átalakulását, ezért ronthatja a pajzsmirigy-alulműködés tüneteit. Amitriptilin használata pedig növeli a mellkasi panaszok előfordulását pajzsmirigybetegségben.

Elhízásról akkor van szó, ha a body mass index (BMI) 30 feletti, de 25 felett is már túlsúlyról beszélünk. Sajnos az elhízás népbetegségnek számít és egyre több következményével találkozunk. A lipofil vegyületek eloszlása és az elimináció változhat meg elhízás-

ban, erre tekintettel kell lenni például a rohamterápia esetében. Topiramat étvágycsökkentő hatása miatt kedvező választás lehet.

Cukorbetegségben a romló mikrocirkuláció miatt a gyógyszerek felszívódása, a subcutan injekció formájában adott hatóanyagok eloszlása megváltozhat. Ha a veseműködés is érintett már, akkor a gyógyszerek eliminációja is zavart szenved. Propranolol hypoglikémiához vezethet, azonban a topiramat jótékony hatással van az inzulinszintre és étvágycsökkentő, valamint zsírlerakódást mérséklő hatása miatt jó választás ebben a betegcsoportban. Fontos kiemelni, hogy sem a rohamterápiában alkalmazott gyógyszerek, sem pedig a monoklonális antitestek nem lépnek interakcióba a cukorbeteg inzulinterápiájával.

Természetesen nem betegségről van szó, de fontos megemlíteni a családtervezés és a terhesség során szóba jövő gyógyszereket. Bár a gyógyszerleirat még nem teljesen követi az új szakmai irányelveket, de a paracetamolon túl, a várandósság alatt sumatriptan is alkalmazható. Továbbá koffein, metoclopramid és magnézium is adható. A gyermeket tervező nőknél topiramat és valproát egyértelműen kerülendő teratogén hatása miatt. A CGRP – rendszeren ható készítmények – akár roham, akár megelőző terápiaként alkalmazva is kerülendő, mivel rontják a placenta vérkeringését.

Összegzés

Amikor a migrénes beteg fájdalomcsillapítót vagy megelőző gyógyszert kér, érdemes a társbetegségeiről és a metabolikus állapotáról tájékozódni. Magas kardiovaszkuláris rizikó esetén triptánok adása nem javasolt. Depresszió, szorongás esetén pedig megelőző kezelésnek inkább antidepresszáns választása segíthet. Ha a beteg már valamilyen a szerotoninrendszerre ható gyógyszert szed, triptánokkal való együttes adása a mellékhatásokat fokozhatja. Ha a fejfájást erős hányás kíséri, akkor NSAID kerülése és szájban diszpergálódó rizatriptán és rimegepánt kipróbálása javasolt. Elhízás esetében topiramat kedvezően hathat a testsúlyra. Ismételten hangsúlyozni kell, hogy a monoklonális antitestek megjelenése forradalmi változást hozott a migrén profilaktikus kezelésében.

Végezetül pedig fontos, hogy a beteg számára választott gyógyszer előnyös legyen a társbetegségek szempontjából is. A pszichés vezetés és életmódi tanácsok önmagukban enyhíthetik a beteg panaszait. A Magyar Fejfájás Társaság laikusoknak készült webes felülete sok hasznos tanáccsal szolgál a betegeknek, hozzátartozóknak és egészségügyi dolgozóknak is: www.fejfajaskisokos.hu. Mindenképpen javasolt a migrénes beteg fejfájás szakrendelésre irányítása, ennek országos listája is megtalálható a honlapon.

Irodalom

1. Feher G., Szok D., Ambrus S.J., Balogh E., Bartha A., Tajti J., Budai E., Kerenyi L. (2024) A Magyar Fejfájás Társaság (MFT) és a Magyarországi Fájdalom Társaság (MOFT) Fejfájás Munkacsoportjának közös vezérfonalata az akut és krónikus migrén gyakorlati ellátásához. *Ideggyogy Sz* 2024;77(11-12):367–378.
2. Bruijn N., Lohuizen R., Boron M., Fitzek M., Gabriele F., Giuliani G., Melgarejo L. et al. (2024). Influence of metabolic state and body composition on the action of pharmacological treatment of migraine. *J Headache Pain*, 25(1):20. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01724-3>
3. Viudez-Martínez A., Torregrosa A.B., Navarrete F., García-Gutiérrez M.S. (2024). *Biomolecules* 2024, 14, 163. <https://doi.org/10.3390/biom14020163>
4. Veehof, M. M., Trompetter, H. R., Bohlmeijer, E. T., & Schreurs, K. (2016). Acceptance-and mindfulness-based interventions for the treatment of chronic pain: a meta-analytic review. *Cognitive behaviour therapy*, 45(1), 5–31.

Vajas Attila dr.*Debreceni Egyetem, DE Klinikai Központ (DEKK), Egészségügyi Szolgáltató Egységek, Klinikák, Szemklinika, Debrecen*

Bioszimilár VEGF-gátlók jelentősége napjainkban

A BIOTECHNOLÓGIA ROBBANÁSSZERŰ FEJLŐDÉSE AZ ELMŰLT ÉVTIZEDEKBEN FORRADALMASÍTOTTA A GYÓGYSZERIPART, KÜLÖNÖSEN A BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK TERÜLETÉN. EZEK KÖZÉ TARTOZNAK A VEGF-GÁTLÓK (VASZKULÁRIS ENDOTHELIÁLIS NÖVEKEDÉSI FAKTOR-GÁTLÓK), AMELYEK KIEMELKEDŐ SZEREPET JÁTSZANAK SZEMÉSZETI BETEGSÉGEK, PÉLDÁUL A NEDVES TÍPUSÚ MAKULADEGENERÁCIÓ (nAMD), DIABÉTESZES RETINOPATHIA VAGY RETINA VÉNÁS ELZÁRÓDÁS KÖVETKEZMÉNYEINEK KEZELÉSÉBEN. VILÁGSZERTE 20-25 MILLIÓ EMBERT ÉRINT KÖZVETLENÜL AZ AMD, ÉS A CUKORBETEGSÉG GLOBÁLIS TERJEDÉSÉVEL A DIABÉTESZES RETINOPATHIA IS EGYRE NAGYOBB KIHÍVÁST JELENT. AZ ANTI-VEGF-KÉSZÍTMÉNYEK ALKALMAZÁSA SORÁN UGYANAKKOR HAMAR NYILVÁNNALÓVÁ VÁLT, HOGY A TERÁPIA RENDKÍVÜL KÖLTSÉGES: A BETEGSÉGEK KÓROS KÖVETKEZMÉNYEIT UGYAN NAGYON SIKERESEN, DE CSAK ELYNOMNI TUDJUK ÁTMENETI IDŐRE, A HATÁS FENNTARTÁSÁHOZ VÁLTOZÓ GYAKORISÁGÚ INTRAVITREÁLIS INJEKCIÓKRA VAN SZÜKSÉG. ENNEK EREDMÉNYEKÉNT VILÁGSZERTE JELENTŐS EGÉSZSÉGÜGYI KIADÁSSÁ NÖTTE KI MAGÁT A SZEMÉSZETBEN ALKALMAZOTT ANTI-VEGF-TERÁPIA: VILÁGSZINTEN AZ ANTI-VEGF-SZEREK ÉVES KIADÁSAI EGYENKÉNT IS TÖBB MILLIÁRD DOLLÁRRA RÚGNAK [1].

A szemészeti indikációkban alkalmazott két fő innovatív anti-VEGF-készítmény, a ranibizumab és az aflibercept hosszú éveken át gyakorlatilag versenytárs nélkül volt jelen a piacon, magas árak miatt azonban sok egészségügyi rendszer költségvetését megterheltek. Széles körben elterjedt gyakorlattá vált éppen ezért a kedvezőbb árú bevacizumab off-label alkalmazása, habár ez utóbbit nem szemészeti betegségek kezelésére törzskönyvezték. Az utóbbi években azonban lejártak a fenti innovatív gyógyszerek szabadalmi védelmei, így megnyílt az út a bioszimiláris (biohasonló) készítmények előtt. Jelen áttekintő cikk célja közérthetően bemutatni a bioszimiláris anti-VEGF-gátlók jelentőségét napjainkban a szemészeti gyakorlatban, kitérve definíciójukra, európai szabályozásukra, a jelenleg elérhető készítményekre, valamint gazdasági és klinikai vonatkozásaikra.

A bioszimiláris készítmények definíciója és jelentősége

A bioszimiláris (biohasonló) gyógyszerek olyan biotechnológiai úton előállított gyógyszerkészítmények, amelyek egy már korábban forgalomba hozatalra

került referencia biológiai gyógyszerhez viszonyítva magas fokú hasonlóságot mutatnak, és nincs közöttük klinikailag jelentős eltérés a hatásosság vagy biztonság terén [2]. Fontos hangsúlyozni, hogy a bioszimiláris nem azonos a generikus (kémiai azonos hatóanyagú) gyógyszerrel. Mivel a biológiai gyógyszerek nagy méretű, komplex fehérjemolekulák, előállításuk finom részleteiben akaratlan mikroeltérések adódhatnak, azonban ezek az engedélyezési követelmények szigorú betartásával a készítmények klinikai hatását és biztonságosságát nem befolyásolják [2]. A bioszimiláris fejlesztés során a gyártóknak részletes összehasonlító vizsgálatokkal – gyógyszer-tani, minőségi, nem-klinikai és klinikai – kell bizonyítaniuk, hogy a készítményük minden lényeges paraméterben megfelel a referenciaterméknek (minőség, hatásosság és biztonságosság tekintetében) [2]. A „totális bizonyítási koncepció” keretében a gyártóknak farmakodinamikai, farmakokinetikai és immunogénitási adatokat is be kell mutatniuk, hogy biztosítsák a biohasonlóságot. E szigorú „fej-fej mellett” összehasonlítás biztosítja, hogy a bioszimiláris gyógyszer klinikai hatása gyakorlatilag megegyezik a referenciakészítményével.

A bioszimiláris fejlesztés egyik előnye, hogy a teljes klinikai fejlesztési program

már adott, így az új biohasonló készítmények engedélyeztetése a referenciatermékhez viszonyítva gyorsabb és mindenekelőtt költségkímélőbb [1]. A biológiai gyógyszereknél a bioszimilárisok megjelenése teremt lehetőséget arra, hogy az originális készítmények ára verseny hatására csökkenjen, hasonlóan a generikumok hatására a kémiai gyógyszerek piacán. Ennek köszönhetően a bioszimilárisok bevezetése növelheti a betegek hozzáférést a korszerű biológiai terápiákhoz és csökkentheti az egészségügyi rendszerek anyagi terheit [1, 3].

Anti-VEGF-terápiák klinikai alkalmazása a szemészetben

Az intraokuláris anti-VEGF-terápiák indikációi közé tartozik elsősorban az érújdonképződéssel járó nedves típusú időskori makuladegeneráció (nAMD), amely a fejlett országokban a leggyakoribb drasztikus látásromlást okozó betegség idősödő korosztályban. Emellett a diabéteszes retinopathia (DR) és a makulaödéma (DME), valamint a retinális vénaelzáródás (RVO) utóhatásaként fellépő makulaödéma is fontos indikációk. Ezekben az állapotokban a szem belsejébe adott anti-VEGF injek-

ciók csökkentik az újérképződést és a kóros érfali áteresztőképességet, így megakadályozzák vagy visszaszorítják a kóros retina-folyamatokat, ezáltal az elején javíthatják, majd stabilizálják a látásélességet az esetek jelentős részében (1). Az anti-VEGF-kezelések kulcsfontosságú hatóanyagai a szemészeti gyakorlatban a következők:

- ✦ **Ranibizumab:** monoklonális antitest fragmentum (Fab), melyet kifejezetten szemészeti alkalmazásra fejlesztettek ki. 2006-ban került forgalomba (EU: 2007), és az AMD mellett diabéteszes makulaödémában, RVO-hoz társuló makulaödémában, valamint myopiás chorioideális neovaskularizációban (mCNV) is javallt, egyebek mellett.
- ✦ **Aflibercept:** fúziós fehérje (VEGF csapdaként működő ligandkötő doménekkel), 2011-ben bevezetve (EU: 2012). Hasonló indikációkkal rendelkezik, mint a ranibizumab.
- ✦ **Bevacizumab:** teljes hosszúságú monoklonális antitest, eredetileg tumorelles indikációval (kolorektális rák stb.) került forgalomba 2004-ben. Off-label alkalmazása a szemészetben az AMD kezelésére 2005-től terjedt el világszerte, mivel hatása hasonló a ranibizumabhoz, ám ára töredéke annak (1).
- ✦ **Újabb szerek:** 2020-ban a brolucizumab nevű anti-VEGF hatású antitest fragmentum, míg 2022-ben egy új kettős támadáspontú (VEGF-A és Ang-2) antitest, a faricimab került törzskönyvezésre. Ezek azonban újabb biológiai gyógyszerek, így bioszimiláris másolataik megjelenése csak évekkel később lehet várható, szabadalmi védeltségük lejártával.

Gyakorlatilag mindegyik gyógyszer rendkívül hatékony a betegség okozta negatív következmények elnyomásában. Alapvetően mindegyikük fehérjetermészetű, lebomlanak. Ebből következik az ilyen kezelések egyik legnagyobb problematikája, vagyis, hogy a kezeléseket rendszeresen ismételni kell a hatékonyság fenntartására. A kezelések első 3-5 hónapjában gyakorlatilag havonta, ezt követően nyújtható intervallumban. Az első évben a betegek reakcióitól, az alkalmazott gyógyszertől és a betegség jellegé-

től függően az átlagos kezelésszám 6-8 közötti. A második és további években ezek a számok csökkennek, de folyamatos ellenőrzések és kezelések továbbra is szükségesek. A gyakori szembe adott injekciók a betegek életminőségét is befolyásolják, de az egészségügyi rendszerekre is óriási terhet rónak. Ez utóbbi 2 tényezőtől tevődik össze: az egyik az állandó ellenőrzések infrastruktúrá-
lis és személyzet igénye, míg a másik maga a kezelés költsége. Az originális ranibizumab és aflibercept injekciók listára együttesen több száz millió eurós tétel évente Európában (1), így nem véletlen, hogy sok helyütt a kedvezőbb árú bevacizumabot alkalmazták első vonalban. Utóbbi esetén azonban komoly minőségbiztonsági kihívás a szükséges szemészeti kiegészítés hiánya: a gyógyszerkinyerés többszöri adagoláshoz kórházi gyógyszerész manipulációt igényel, ami növeli a szennyeződés kockázatát. Mindezen okok miatt égető igény mutatkozott a célzottan szemészeti indikációra gyártott, ugyanakkor olcsóbb anti-VEGF készítmények iránt – ezt az igényt töltik be napjainkban a bioszimiláris termékek.

Bioszimiláris VEGF-gátlók Európában

Az Európai Unió 2006-ban hagyta jóvá az első bioszimiláris gyógyszert, s az elmúlt közel két évtized alatt több mint 100 biohasonló készítményt engedélyezett (más idikációkban, más molekulákkal együttesen, 4). A szemészeti indikációkban alkalmazott VEGF-gátlók közül elsőként a ranibizumab bioszimiláris változata jelent meg: 2023-ra már háromféle ranibizumab bioszimiláris vált elérhetővé Európában, az összes felnőttkori szemészeti indikációra engedélyezve, amellyel az originális készítmény rendelkezik (6). Az aflibercept hatóanyagra 2023-ban jelent meg az első bioszimiláris az EU-ban, majd 2024-ben több újabb aflibercept bioszimiláris kapott jóváhagyást (7). 2024 végére már legalább három aflibercept bioszimiláris kapott szabályozási jóváhagyást az Európai Gyógyszerügyi Hivaltól (EMA). Nyilván adódik a kérdés, hogy mindez hogyan lehetséges, ha az innovátor szabadalmi védelme 2025 elejéig

élt? Ez úgy lehet, hogy a törzskönyvezés nem egyenlő a kereskedelmi engedéllyel. Az EMA jóváhagyása azt igazolja, hogy a hatóság elfogadja a terméket, minden tekintetben, mint az originátor bioszimiláris változatát. De a kereskedelmi csak akkor indítható el, ha a szabadalmi védelem lejárt, vagy megegyezés született a szabadalmi jog tulajdonosával. 2025-ben további két termék kapott pozitív CHMP szakvéleményt aflibercept bioszimilárisokként (9). Ezek a készítmények általában az eredeti molekula indikációs területeire kerülnek engedélyezésre, de kivételek léteznek. Megjegyzendő, hogy a felsorolt bioszimilár készítmények piaci régióként kerülhetnek bevezetésre, korántsem biztos hogy mindegyik készítmény megjelenik minden piacon és olyan molekula is akad, amelyik egyáltalán nem kerül piaci bevetésre. (7).

A bevacizumab esetében – mivel ez a készítmény szemészeti alkalmazásban eredetileg is off-label volt – a bioszimiláris fejlesztések elsődlegesen az onkológiai indikációkra koncentráltak. Ennek megfelelően az EMA már 2017-től kezdődően több bevacizumab bioszimilárist is jóváhagyott, jelenleg közel tízféle bevacizumab bioszimiláris érhető el az európai piacon (4). A gyakorlatban a bevacizumab bioszimilárisok szemészeti célú alkalmazásáról azonban egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, a szakemberek figyelmé elsősorban a célzott szemészeti fejlesztésű ranibizumab és aflibercept bioszimilárisokra irányul, azt hiszem, nem véletlenül.

Európai szabályozási környezet és helyettesíthetőség

Az EMA 2005-ben dolgozta ki a bioszimilárisokra vonatkozó első irányelveket, és 2006-ban adott ki először európai engedélyt egy növekedési hormon hatóanyagot tartalmazó készítményre. Azóta a szabályozási környezet folyamatosan finomodott, kiterjedve a komplexebb hatóanyagokra (pl. monoklonális antitestek), amelyek között a ranibizumab és aflibercept is szerepel. Ha a bioszimiláris bizonyítottan hasonló a referenciatermékhez, megkaphatja az eredeti indikációk mindegyikét úgy-

nevezett indikáció-extrapolációval, még akkor is, ha konkrétan nem is vizsgálták mindegyikben.

Európában a felcserélhetőség, helyettesíthetőség kérdését is szabályozási szempontok alapján ítélik meg. 2022-ben az EMA Humángyógyszer Bizottsága (CHMP) hivatalosan is közölte, hogy az engedélyezett bioszimilárisok terápiásan felcserélhetők az originális termékkel, azaz a váltás biztonsággal alkalmazható [2]. Ennek nyomán számos európai ország – köztük Magyarország is – felülvizsgálta korábbi óvatos álláspontját. Fontos ugyanakkor megemlíteni, hogy a gyógyszerári szintű automatikus helyettesíthetőség kérdése tagállami hatáskör maradt az EU-ban: egyes országok megengedik, mások egyelőre tiltják, hogy a gyógyszerész az orvos által felírt biológiai terápiát automatikusan bioszimilárisra cserélje. A klinikai gyakorlatban azonban egyre általánosabb az a nézet, hogy az originális és bioszimiláris anti-VEGF szerek beteggel egyeztetett váltása megfelelő körülmények között biztonságos, és nem jár a hatás csökkenésével vagy új mellékhatással [3].

Az Európai Gyógyszerügynökség is kiemeli a farmakovigilancia (gyógyszerbiztonsági megfigyelés) fontosságát: minden biológiai gyógyszert – beleértve a bioszimilárisokat – márkanevük alapján kell nyomon követni a mellékhatások bejelentésekor, hogy az esetleges ritka immunogénitási vagy egyéb problémákat azonosítani lehessen. Ez különösen érdekes kérdés a tudományos publikációk világában, ahol a gyógyszerek megnevezése jellemzően hatóanyag alapján történik. És ezzel nincs is gond a kémiai molekulák és azok generikumai esetében, mivel azok tökéletesen egyformák. A biológiai terápiák esetén viszont az azonos hatóanyag név ellenére is a gyógyszert a márkaneve kell, hogy azonosítsa, azok esetleges minimális különbségeire csakis így derülhet fény.

Gazdasági szempontok: költségmegtakarítás és hozzáférés

Az anti-VEGF-terápia költségeinek csökkentése az egyik fő mozgatórugója a bioszimiláris fejlesztéseknek. Mivel a fejlesztés során nem kell tel-

jes alapkutatási és klinikai programot kivitelezni, a bioszimiláris molekulák kedvezőbb árúak, mint az originális szerek; tipikusan 20-40%-kal alacsonyabb áron kerülnek piacra. Ez a megtakarítás összeadódva igen jelentős lehet makrogazdasági szinten. Egy elemzés szerint az Európai Unióban a bioszimilárisok alkalmazása 2016 és 2022 között mintegy 10,5 milliárd euró megtakarítást eredményezett az egészségügyi rendszerek számára [3]. A gyakorlatban a bioszimiláris anti-VEGF-szerek elterjedése azt jelentheti, hogy több beteg részesülhet hatásos kezelésben ugyanakkora költségkeret mellett, illetve a betegek egyes országokban akár gyakrabban, pontosabban a szükség szerinti gyakorisággal kaphatják meg a szükséges injekciókat, javítva ezzel a prognózisukat. Különösen a finanszírozási korlátokkal küzdő országokban lehet ennek nagy jelentősége. Példaként említhető, hogy Indiában már 2015-ben forgalomba került egy helyben fejlesztett ranibizumab-bioszimiláris, amely a nyugati originális készítményeknél jóval olcsóbb alternatívát kínált a helyi betegeknek [1]. Hasonlóképpen, Európán belül is várható, hogy a bioszimilárisok térnyerésével mérséklődik az off-label bevacizumab-használat, hiszen immár elérhetőek megfizethető, de kifejezetten szemészeti indikációra törzskönyvezett terápiás alternatívák is. Fontos hangsúlyozni, hogy a bioszimilárisok megjelenése az originális gyártókat is árendeményekre vagy innovációra ösztönözheti.

Aklinikai bizalom és az elfogadás kérdései

Mivel a szemészetben a betegek látása forog kockán, érthetően nagy figyelem kíséri minden új terápiás fejlesztés biztonságosságát. A bioszimiláris anti-VEGF-szerek bevezetésekor kezdetben számos szemorvosban merültek fel aggályok a hatékonyságot és különösen a biztonságot illetően. Egy 2020-ban végzett európai felmérés (BIO-USER) szerint a retina-specialisták 56%-a aggodalmát fejezte ki a bioszimilárisok minőségével vagy hatásával kapcsolatban anélkül, hogy a konkrét tényekről tájékozódna. Csak 34,8%-uk mondta

azt, hogy kész lenne átállítani betegeit bioszimilárisra az originálisról [3]. Az ilyen féltelmek hátterében részben a biológiai gyógyszerek immunogénitásának komplexitása áll: egy minimális szerkezeti eltérés is esetleg eltérő immunválaszt generálhat a szervezetben. Az eddigi tapasztalatok azonban megnyugtatóak. A ranibizumab bioszimilárisok regisztrációs vizsgálataiban (amelyeket túlnyomórészt nAMD-betegek bevonásával végeztek) a látásélesség javulása és az anatómiai eredmények gyakorlatilag teljesen megegyeztek a bioszimiláris csoportban és az originális készítménnyel kezelt kontrollcsoportban [9]. Nem merültek fel új biztonságossági kockázatok sem; az immunogénitási profil is hasonló volt, nem nőtt meg a neutralizáló antitestek aránya, semmiben nem változott sem a biztonságosság, sem a hatékonyság. Ezek az eredmények és a forgalomba hozatal óta gyűjtött farmakovigilancia-adatok mind erősítik a bizalmat a bioszimilárisok iránt. Mindezt megerősítik saját tapasztalataink, mind a klinikai vizsgálatokban, mind a mindennapi betegellátásban.

A betegek bizalma is kulcskérdés: fontos a pácienseket tájékoztatni arról, hogy az új készítmény gyakorlatilag azonos hatású, mint a korábbi, és hogy a gyártás során semmilyen kompromisszum nem történt a minőség kárára. Ennek hiányában előfordulhat a placebo-hatás, amikor a beteg az olcsóbb „másolás” hallatán eleve rosszabb hatást vár, ami önmagában csökkentheti a terápiás választ. Éppen ezért a szakmai társaságok és hatóságok részéről is fontos az orvosok oktatása a bioszimilárisok fejlesztési folyamatáról és az evidencia alapú bizonyítékok ismertetése.

A gyakorlatban általában óvatosan, fokozatosan vezetik be a bioszimilárisokat: először az új betegek kapják ezeket, és csak pozitív tapasztalat esetén terjed ki a már kezelt betegek átváltására. Azonban mivel nemcsak a hatóanyag biológiai hatása azonos, hanem a biztonsági kérdések is ugyanazt mutatják, a stabil helyzetű betegek is egyre inkább a költséghatékonyabb bioszimilár terápiában részesülnek világszerte és a saját gyakorlatunkban is [3].

Jövőbeli kilátások

Az anti-VEGF bioszimilárisok piaca a következő években tovább fog bővülni. Az aflibercept esetében például 2025–2026-ra újabb gyártók termékeinek megjelenése várható. A verseny fokozódása valószínűleg további ár-csökkenést eredményez, így a korábban rendkívül drága kezelések sokkal szélesebb körben válhatnak elérhetővé. Az is elképzelhető, hogy a gyártók új formulációkkal és eszközökkel (pl. hosszabb hatású implantátumok, port-rendszerek) próbálnak majd versenyezni, illetve új kombinációs keze-

lések fejlesztésével. A bioszimilárisok sikeres integrálása a klinikai gyakorlatban példa értékű lehet más szemészeti biológiai terápiáknál is, így a jövőben állhatunk hasonló váltás előtt például a szemészeti gyulladásos betegségekben használt biológiai szerek vagy a ritka örökletes retina dystrophiák génterápiáinak esetében is, amint lejár azok szabadalmi oltalma.

Mindemellett a jövőben várható, hogy egyre több valós élet adaton alapuló vizsgálat (real-world study) jelenik meg a bioszimiláris anti-VEGF-szerek alkalmazásáról, megerősítve a klinikai vizsgálatok eredményeit nagy beteg-

szám mellett is. A digitális egészségügyi adatbázisok és a mesterséges intelligencia alkalmazása lehetővé teheti a finomabb hatékonysági és biztonságossági különbségek észlelését, ha lennének ilyenek. Eddig azonban a tapasztalat azt mutatja, hogy a bioszimilárisok bevételek a hozzájuk fűzött reményeket: ugyanazt a klinikai hasznot nyújtják a betegeknek, megfizethetőbb áron, fenntarthatóbbá téve az ellátórendszert [3]. A megfelelő hatósági kontroll és klinikai éberség fenntartása mellett a bioszimiláris anti-VEGF-terápiák egyre fontosabb szerepet fognak játszani a szemészeti betegségek kezelési palettáján.

Irodalom

1. Retinal Physician. The Current Landscape of Anti-VEGF Biosimilars. Retinal Physician 2023 Sep.[1]
2. OGYÉI. Biohasonló készítmények. Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet honlap. Frissítve: 2024. október 2. Elérhető: https://ogyei.gov.hu/biohasonlo_keszitmenyek [2]
3. Chatzimichail E, Pfau K, Gatzoufas Z, Panos GD. Ranibizumab Biosimilars in Treating Retinal Disorders: A Cost-Effective Revolution? Drug Des Devel Ther. 2024; 18: 365–374. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S457303> [3]
4. GaBI Online. Biosimilars approved in Europe – a list of EMA-approved biosimilar medicines. Generics and Biosimilars Initiative. Updated 2025 Apr 22 [cited 2025 Apr 28][4]
5. GaBI Online. EC and FDA approval for first ranibizumab biosimilar Byoviz. Generics and Biosimilars Initiative, Posted 2021 Sep 24 [cited 2025 Apr 28][5]
6. GaBI Online. EC approves ranibizumab biosimilar Ranivisio. Generics and Biosimilars Initiative, Posted 2022 Sep 16[6]
7. GaBI Online. EMA recommends approval of aflibercept biosimilars Afqlir and Opuviz. Generics and Biosimilars Initiative, Posted 2024 Oct 23[8]
8. Pearce IP Approval Alert: European Commission Approves Celltrion's Aflibercept Biosimilar: Pearce IP Blog. 2025 Feb 18[9]
9. Retina Specialist. How anti-VEGF biosimilars are changing retina care. Retina Specialist Magazine (online). 2023 [cited 2025 Apr 28][10]

Lakatos Botond dr.*Dél-pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Semmelweis Egyetem
Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest*

Infekciók, antibiotikumrezisztencia

AZ INFÉKCIÓK KLINIKAI MANIFESZTÁCIÓJA ÉS AZ OKOZOTT BETEGSÉG KIMENETELE ELSŐSORBAN A PATOGÉN JELLEGZETESSÉGEITŐL ÉS A GAZDASZERVEZET VÉDEKEZŐ KÉPESSÉGÉTŐL FÜGG. ÉPPEN EZÉRT AZ INFÉKTOLÓGIAI GONDOLKODÁSBAN KIEMELTEN FONTOS ELEM A KÓROKOZÓ AZONOSÍTÁSÁRA, ÉS A MEGBETEGÍTETT SZERVEZETT IMMUNOLÓGIAI STÁTUSZÁNAK MEGISMERÉSÉRE VALÓ TÖREKVÉS. AZ ADEKVÁTAN ALKALMAZOTT DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁVAL MÉRSÉKELNI LEHET AZ INDOKOLATLAN, VAGY NEM MEGFELELŐEN ALKALMAZOTT ANTIBIOTIKUM-FELHASZNÁLÁST. TÖBBEK KÖZÖTT A KÜLÖNBÖZŐ EDUKÁCIÓS PROGRAMOKKAL, ELKÖTELEZETTSÉGGEL ÉS JÓ GYAKORLAT KIALAKÍTÁSÁN KERESZTÜL LEHET AZ ANTIBIOTIKUM RACIONÁLIS FELHASZNÁLÁSÁT KIALAKÍTANI AKÁR AZ ALAPELLÁTÁSBAN, AKÁR A KÓRHÁZI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT.

Az antibiotikus terápia háttere

A fertőzések infiltrálják hétköznapijainkat. Alapjaiban befolyásolják életünket, meghatározzák munkaképességünket, szociális aktivitásunkat, produktivitásunkat és hangulatunkat. Az elhúzódó, krónikus, tüneteket alig okozó állapotoktól a súlyos, hiperakut lefolyású, életveszélyes infekciókig széles spektrumon lehet elhelyezni megjelenési formájukat. Az infektológia több szempontból jól elkülönül a medicina egyéb diszciplínáitól. Elsősorban azért, mert az infekciós betegségeket egy vagy több jól meghatározható kórokozó okozza, egy második szereplőként, amely a páciens szervezetében a betegség kialakulásáért felelős. Amennyiben a szervezet nem képes eliminálni a kórokozót, fertőzésellenes terápia indítása szükséges. Az antiinfektív terápia sajátossága, hogy az etiológiai ágenszt célozva azt úgy pusztítja el, vagy ártalmatlanítja, hogy közben minimális hatást, azaz mellékhatást gyakorol a humán szervezetre. Jól látható, hogy az infektológiai összetett gondolkodásban a gazda immunológiai állapota, a patogén, annak karakterisztikái (virulencia, rezisztencia stb.), továbbá az antiinfektív szer és annak farmakodinámiás és farmakokinetikai vonatkozásai közösen határozzák

meg a kimenetelt. Ebből fakad, hogy az infektológia nem működhet izolált diszciplínaként, hanem a mikrobiológusokkal, a gyógyszerészekkel, illetve a többi társszakmával egy párbeszeden alapuló szoros együttműködés. Az infektológia szakma komplexitását mutatják azok a kutatások, amelyek például az orvosi irányelvek összetettségét vizsgálják. Több vizsgálat is azt mutatta, hogy az Amerikai Infektológiai Társaság irányelvei 50-346%-kal több ajánlást tartalmaznak, mint például az endokrinológiai, urológiai vagy reumatológiai társaságok irányelvei [1]. Szintén érdekes, hogy egy adott infektológiai témájú irányelv az elmúlt 20 évben hogyan duzzadt fel. Erre eklatáns példa az aspergillosis-irányelv, amely 14-ről 60 oldalra gyarapodott 2000 és 2016 között [2, 3]. Szintén sokatmondó adat, hogy az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration) által 1985 óta törzskönyvezett gyógyszerek eredeti indikációját tekintve 16%-ban infektológiai vonatkozásúak voltak, amelyek sok egyéb orvosi területhez kapcsolódó törzskönyvezési arányoknak sokszorosai. Egy másik vizsgálat azt találta, hogy az infektológiai és nefrológiai betegek menedzselésének komplexitása volt a legmagasabb [4].

Ez mind nem azt az üzenetet hordozza, hogy más szakmák egyszerűek,

hiszen minden szakma a beteg szintjén összetett, egyedi mérlegeléseket és döntéseket igényel. Sokkal inkább hangsúlyozni lehet az infektológia komplexitásának növekedését, amelyek hátterében, csak a legfontosabbakat említve, a diagnosztikai lehetőségek bővülése, az immunrendszert befolyásoló új terápiák elterjedése, az élethosszabbító eljárások egyre újabb és nagyobb fokú megjelenése, a várható átlagos élettartam növekedése és a megelőző és terápiás stratégiák állnak. Mindezen jelenségek mellett az infektológia szakmának egyfajta paradigmaváltása is tapasztalható, amely a hagyományos fertőző osztályos betegellátás kereteit meghaladva, inkább a kórházi ellátás konzultatív jellegű szolgáltatást biztosítja.

A leírtakból világossá válik, hogy az infektológiai klinikai gondolkodás során a „one size fits all” alapelve nem érvényesíthető, individuális megközelítést igényel, mégis néhány alapvető szemléletformáló gondolatot felsorakoztatunk.

Az antibiotikum-rezisztencia problematikája

Már *Alexander Fleming* a penicillin felfedezését és a parenterális forma kereskedelmi forgalomba kerülését

követően figyelmeztette kollégáit, hogy az orális antibiotikum elterjedése az öngyógyszerelést és az abúzust nagymértékben fogja fokozni. 2016-ban látott napvilágot az Egyesült Királyságban az úgynevezett „O'Neill jelentés”, amely drámai adatokat és projekciót közölt a globális antimikrobiális rezisztencia helyzetről [5]. Az állapotjelentés továbbá kilenc ajánlást is megfogalmaz, amelyek megvalósításával az elkeserítő trendet mérsékelni lehetne. Ilyen beavatkozási pontok lehetnek a figyelemfelkeltő kampányok, az alapvető egészségügyi ellátás javítása, a felesleges antibiotikum-felhasználás mérséklése a mezőgazdaságban, állatgyógyászatban és a humán felhasználásban. A fentiek mellett az infekciók megelőzésének hangsúlyozása vakcinációkkal, a gyorsdiagnosztikai lehetőségek elterjesztése, az antiinfektív gyógyszerek fejlesztése, és nem utolsósorban az elkötelezett szakemberek képzésének és motivációjának/díjazásának fokozása. Három évvel később az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) által kiadott, a globális egészséget veszélyeztető 10 pont között is szerepel az antimikrobiális rezisztencia ügye a problémalistán [6]. A közleményben publikált közlemény vizsgálja az elmúlt három évtized rezisztenciaviszonyainak változásait, amely aláhúzza az alulbecsült probléma társadalomra és globális egészségügyre gyakorolt terhet. Ezek mellett előrejelzi, hogy 2025 és 2050 között, mintegy 39 millió személy többlethalálzásáért lehet majd felelős a multirezisztens kórokozók megjelenése [7].

Optimizmusra okot adó lehetőségek

Mind az Európai Bizottság, mind az Európai Parlament 2023-ban állásfoglalást adott ki az antimikrobiális rezisztencia elleni uniós fellépésről [8, 9]. Továbbá, a 2018-ban kiadott hazai Szakpolitikai bizonyíték-összefoglaló egy átfogó antibiotikum-stewardship program kialakítását, a helyes antibiotikumfelhasználásra vonatkozó klinikai ajánlásokat és edukációt dolgozott ki (1. táblázat) [10]. Ugyanakkor, amíg a „vége-

ken” a dolgozók nem teszik magukévá az alapvető megelőzési szemléletet, addig ezek hatása erősen megkérdőjelezhető. Időről időre különböző edukációs programok jelennek meg lokális, nemzeti vagy európai ösztönzésre, amelyek célzottan az alapellátásban dolgozó orvosok számára nyújtanak hiteles, szakmai információkat. Egy ilyen, aktuálisan elérhető, ingyenes, akkreditált kurzus az Európai Unió által támogatott AMR EDUCare projekt keretében létrehozott eredeti angol nyelvű tanfolyam hazai adaptációja (<https://www.amreducecare.eu/amr-kurzus-orvosoknak/>), amely orvosok és nővérek számára is elérhető modulokat tartalmaz (<https://www.amreducecare.eu/amr-kurzus-betegbevonas/>). Külön értéke, hogy (<https://www.amreducecare.eu/amr-kurzus-hulladek-kezeles/>) az antimikrobiális hulladék

helyes felhasználására is fejlesztettek oktató modult.

Korszerű infektológiai szemlélet és jó gyakorlat kialakítása

Nem lehet elégszer hangsúlyozni az infekcióban szenvedő, vagy annak gyanújával érkező beteg megfelelő kikérdezésének és fizikális vizsgálatának fontosságát. Az utóbbi években a pandémia kollaterális hatásaként ezen alapvető eszközrendszerek alapjaiban megváltoztak, a telemedicina előretört, amelynek előnyei mellett hátrányai is vannak [11]. Az alapellátásban, különösen a légúti vírusinfekciók szezonális időszakában az orvost felkereső betegek domináns része légúti infekciós tüneteket mutat. A lég-

1. TÁBLÁZAT: ANTIBIOTIKUM-STEWARDSHIP FONTOSABB ELEMEI A KÓRHÁZBAN ÉS AZ ALAPELLÁTÁSBAN

Interdiszciplináris stratégiaalkotás	Kórházi körülmények között
Infekció megelőzése, adekvát perioperatív antibiotikum profilaxissal	
Antibiotikumfogyás monitorozása	
Antibiotikumfelírás ellenőrzése (pre-, posztautorizáció)	
Antibiotikumdozírozás szakgyógyszerési felügyelete	
Antibiotikumadagolás felülbírlata a rendelkezésre álló mikrobiológiai lelet alapján	
Multirezisztens kórokozók surveillance rendszere	
Antibiotikumprotokoll kialakítása	
Egészségügyi ellátással szerezhető infekciók mérséklése (kézhigiéné, edukáció, adekvát invazív eszközhasználat...)	
Kutatási hálózatok és dedikált teamek kialakítása	
Antibiotikumindikáció kritikus felállítása	Kórház és alapellátás
Szűk spektrumú antibiotikum elérhetőségének biztosítása	
Antibiotikum hulladékkezelés oktatása	
Rendszeres szakmai edukáció	
Klinikai döntéstámogatási programok létrehozása	
Források allokációja az ügyre	Alapellátás
Laikusok számára kampány és globális stratégiaalkotás	
Infekció megelőzése, védőoltásokkal (influenza, pneumococcus...)	
Gyorsdiagnosztika tesztek elérhetőségének biztosítása (influenza, RSV, SARS-CoV-2, StrepA teszt...)	
Késleltetett antibiotikum-receptfelírás stratégiája	

úti kombinált gyors tesztek segítséget nyújthatnak a korai gyorsdiagnózis és a felesleges antibiotikum-felhasználás mérséklésében. Az alapellátásban elérhető laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok limitáltak lehetnek, de jó indikációval a korrekt diagnózist segítik elő. Míg az alapellátásban a légúti infekciók esetén merül fel leginkább az antibiotikumabúzus lehetősége, addig a járóbeteg-szakellátásban, illetve a fekvőbeteg-ellátás keretein belül a fenti problémán túl, az aszimptotikus bakteriuria indokolatlan kezeléséhez kapcsolódik jelentős mértékben az antibiotikumtúlhasználat. Mindez annak ellenére, hogy jól ismert, hogy az aszimptotikus bakteriuria antibiotikummal nem kezelendő állapot, ami alól csak a várandósok és azok a betegek jelentenek kivételt, akiknél transzuretrális intervenciót terveznek.

A fekvőbeteg-ellátó intézményekben az infektológusok, mikrobiológusok és a kórházi gyógyszerészek, kórházhigiénés kollégák együttes fellépésével, intézeti szinten megvalósuló összefogásával, multidiszciplináris infektológiai csapatok létrehozásával lehet előbbre lépni és összetett antimikrobiális stewardship-programokkal beavatkozni (1. táblázat). Az antibiotikum pre/posztautorizáció, a rutin vizitek mellett a mikrobiológiai lelet vezérelt (pl. pozitív haemokultúra) célzott vizit, a gyakorlatorientált infekciókontroll-bizottsági ülések, a gyógyszerészi együttműködések a dozírozásban vagy a gyógyszer-szint-monitorozásban, illetve a kézhigiéné oktatása és betartatása mind elemei egy jól működő rendszernek. Amennyiben a különböző szegmensekben történnek ugyan erőfeszítések és előrelépések, de ezek nem együttesen, vagy nem összehangoltan valósulnak

meg, akkor a hatások igen alacsonyak. Ezzel szemben jól koordinált, multiszegmentális intervenció esetén költségcsökkentéssel és jobb betegkimeneteli adatokkal lehet számolni [13]. Mindezt csak elkötelezettség, felkészült, interdiszciplináris szemléletű, csapatban gondolkodó szakemberekkel lehet megvalósítani, amely csapatban a gyógyszerésznek kulcsszerepe van. Összefoglalva elmondható, hogy megismerve a rezisztenciátrendeket és a probléma előrevetített növekvő mértékét, világos, hogy az észszerű antibiotikum-felhasználásra nagyobb hangsúlyt kell fektetni. A kérdésben nem kerülhető meg az orvosok felkészültsége, felelőssége, de a gyógyszerészek elkötelezettségével és a megfelelő ismeretekkel megerősítve – akár infektológiai, szakgyógyászati képzés elvégzésével felvértezve – komoly szövetségei lehetnek az antimikrobiális stewardship ügyének.

Irodalom

1. Grundy B, Houp E. Complexity of Infectious Diseases Compared With Other Medical Subspecialties. Open Forum Infect Dis. 2023;8;10(9):ofad463.
2. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000;30(4):696-709
3. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63(4):e1-e60
4. Tonelli M, Wiebe N, Manns BJ et al. Comparison of the Complexity of Patients Seen by Different Medical Subspecialists in a Universal Health Care System. JAMA Netw Open. 2018;1(7):e184852.
5. Tackling Drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobials chaired by Jim O'Neill. 2016 (https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
6. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
7. Naghavi M, GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet;404:10459, 1199–1226
8. https://health.ec.europa.eu/publications/council-recommendation-stepping-eu-actions-combat-antimicrobial-resistance-one-health-approach_en?prefLang=hu
9. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0220_HU.html
10. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/3446593/WHO-EURO-2018-3014-42772-59680-hun.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
11. Nabha L, Steinke SM. Remote Practice of Infectious Diseases Through Telemedicine: Improving Access for Patients and Appeal for Physicians. Open Forum Infect Dis. 2024;11(11): ofae668.
12. Süle A. Antimicrobial resistance—a global challenge that deserves more attention! European Journal of Hospital Pharmacy 2022; 29: 65.
13. Carrara E, Sibani M, Barbato L et al. How to 'SAVE' antibiotics: effectiveness and sustainability of a new model of antibiotic stewardship intervention in the internal medicine area. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(5-6):106672.

Finta Ervin dr.¹, Kun Edit dr.²¹Dél-budai Centrumkórház Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház,
KHSZ-I Általános Belgyógyászati és Kardiológiai Profil, Budapest²Dél-budai Egészségügyi Szolgálat, Belgyógyászati és
Nefrológiai Szakrendelés, Budapest

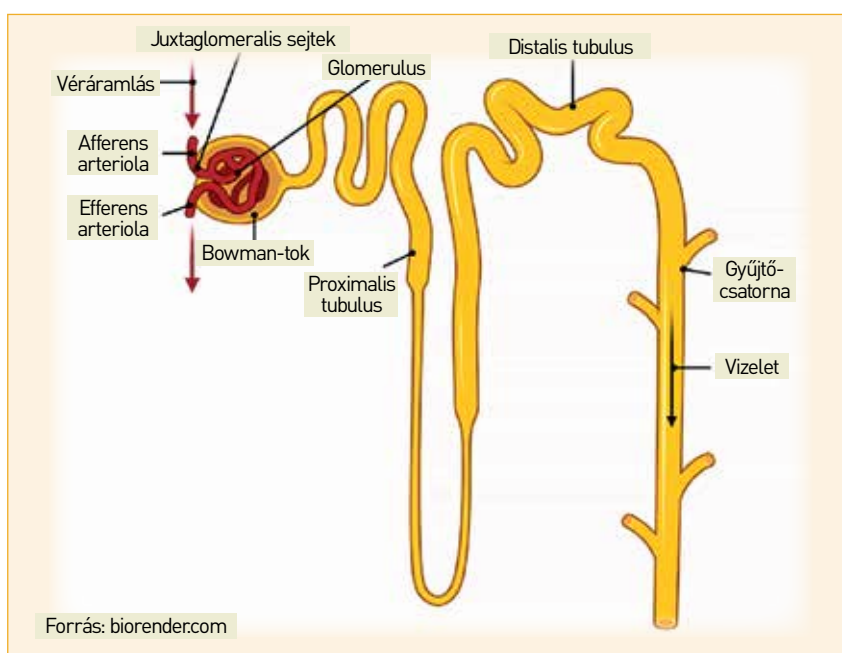
Veseműködés és magas vérnyomás – egy kapcsolat rejtelmiei

RÉGÓTA ISMERT, HOGY A MAGAS VÉRNYOMÁS VILÁGSZERTE TÖBB SZÁZ MILLIÓ EMBERT ÉRINT ÉS JELENTŐS KÖZEGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁT JELENT (1). A TARTÓSAN EMELKEDETT VÉRNYOMÁS NEMCSAK A SZÍV-ÉR RENDSZERT KÁROSÍJTJA, HANEM KRITIKUS SZEREPET JÁTSZIK A VESÉK SZERKEZETÉNEK ÉS MŰKÖDÉSÉNEK ROMLÁSÁBAN IS. A HIPERTÓNIA ÉS A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG KAPCSOLATA AZONBAN KÉTIRÁNYÚ: MÍG A MAGAS VÉRNYOMÁS A VESEFUNKCIÓ ROMLÁSÁHOZ VEZETHET, ADDIG A FOKOZATOSAN SÚLYOSBODÓ KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG HOZZÁJÁRULHAT A VÉRNYOMÁS TOVÁBBI EMELKEDÉSÉHEZ. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ TÁRSULÓ HIPERTÓNIA PATOFIZIOLÓGIÁJA ÖSSZETETT, SZÁMOS TÉNYEZŐ KÖLCSONHATÁSÁT FOGLALJA MAGÁBAN. EZEK KÖZÉ TARTOZIK A MŰKÖDŐ NEFRONOK SZÁMÁNAK CSÖKKENÉSE, A NÁTRIUM VISSZATARTÁSA ÉS A VOLUMENTERHELÉS, A SZIMPATIKUS IDEGRENSZER FOKOZOTT AKTIVITÁSA, A RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSZTERON RENDSZER AKTIVITÁSÁNAK FOKOZÓDÁSA, VALAMINT AZ ENDOTHELDISZFUNKCIÓ (2). A ROSSZUL KONTROLLÁLT MAGAS VÉRNYOMÁS FELGYORSÍTHATJA A VESEBETEGSÉG PROGRESSZIÓJÁT. AZ IDŐ ELŐREHALADTÁVAL A MAGAS VÉRNYOMÁS KÖVETKEZTÉBEN BEKÖVETKEZŐ MIKROSZKOPIKUS ELVÁLTOZÁSOK – PÉLDÁUL A GLOMERULÁRIS KÁROSODÁS ÉS A SZÖVETI FIBRÓZIS, VALAMINT A PROTEINURIA, VÉGSŐ SORON KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGHEZ VEZETHETNEK (3). AZ ALÁBBI ÖSSZEFOGLALÓ CÉLJA, HOGY ISMERTESSE A MAGAS VÉRNYOMÁS ÉS A VESEBETEGSÉG KÖZTI ÖSSZEFÜGGÉSEKET, BEMUTATVA A MECHANIZMUSOKAT, VALAMINT A TERÁPIÁS ÉS MEGELŐZŐ STRATÉGIÁKAT.

A vese hatása a vérnyomásra

A vesék elsődleges feladata a szervezet folyadék- és elektrolit-háztartásának fenntartása, valamint a vérből a mérgeanyagok eltávolítása. Működési egységük a nefron, amelynek vese-testecskéjében (glomerulus) az elsődleges szűrlet képződik, majd csatornarendszerében vizeletté alakul és a vizeletelvezető rendszer felé továbbítódik (1. ábra). A vesék szabályozzák a nátrium és a víz kiválasztását, ami kulcsszerepet játszik a vértérfogat és ezáltal a vérnyomás fenntartásában. Ha csökkent véráramlást érzékelnek (például alacsony vérnyomás esetén), a juxtaglomeruláris sejtek renint termelnek. A renin aktiválja az angiotenzinogént, amelyből angiotenzin II keletkezik. Ez az egyik legerősebb

1. ÁBRA: A VESE MŰKÖDÉSI EGYSÉGE, A NEFRON



vazokonstriktor, amely emeli a vérnyomást. Az angiotenzin II serkenti az aldosterontermelést is, következményesen fokozva a nátrium-visszaszívást és a vízretenciót, tovább emelve a vérnyomást. A vesék biztosítják, hogy a vérnyomás fenntartásával a glomeruláris filtrációs ráta (a vese glomerulusaiban 1 perc alatt átszűrődő folyadék mennyisége) (GFR) állandó maradjon, ami a szűrőfunkció stabil működéséhez szükséges. Ezt a stabilitást bonyolult szabályozó mechanizmusok biztosítják, többek között az alábbiak.

✦ **Tubuloglomeruláris visszacsatolás:** A tubulusok képesek érzékelni a szűrletben a nátrium koncentrációját, és a GFR-t ennek megfelelően szabályozzák. Normál körülmények között a vesék hatékonyan ürítik a felesleges nátriumot, megakadályozva a vértérfogat és a vérnyomás túlzott növekedését [4]. A sóérzékeny egyéneknél azonban, akiknél a vesék kevésbé hatékonyan képesek kezelni a nátriumot, a vérnyomás emelkedése tapasztalható [5].

✦ **Vaszkuláris szabályozás:** A vesék képesek önmagukat védeni a vérnyomás változásai ellen a fent említett tubuloglomeruláris visszacsatolás, valamint az úgynevezett myogen válasz segítségével. Ez utóbbi során az afferens arteriolák automatikusan szűkülnek, vagy tágulnak a vérnyomás függvényében, hogy a glomerulusokban állandó nyomást biztosítsanak [6]. A normális vaszkuláris tónus fenntartása kulcsfontosságú a vese perfúziójának és a szűrés hatékonyságának biztosításában.

✦ **Hormonális hatások:** A vesék eritropoetint is termelnek, amely a vörösvérsejtek képződését szabályozza. Bár ez közvetlenül nem befolyásolja a vérnyomást, a vér viszkozitásának növekedése másodlagosan hatással lehet rá.

Normális esetben a vesék rendkívül finom egyensúlyi mechanizmusokkal biztosítják, hogy a vérnyomás a fizio-lógias tartományban maradjon. Ha ez a szabályozás sérül, az hipertónia vagy más kardiovaszkuláris problémák kialakulásához vezethet.

A vérnyomás hatása a vesékre

Nyomás-natriurézis mechanizmus

Magasabb vérnyomás esetén a vesék fokozott nátrium- és víziürítéssel reagálnak (nyomás-natriurézis mechanizmus), amely elősegíti a vértérfogat és a vérnyomás csökkenését [7]. Alacsony vérnyomásnál a vesék visszatartják a nátriumot és a vizet, hogy stabilizálják a vértérfogatot és ezáltal a vérnyomást.

Endotheliális hatások

A vérnyomás-emelkedésre a renális kapillárisok falában lévő endothel-sejtek nitrogén-oxid kiválasztással reagálnak. Az endothelium által termelt nitrogén-oxid által kiváltott vazodilatáció mérsékli a kapillárisokban kialakuló nyomásemelkedést [8].

A renin-angiotenzin-aldoszte-ron rendszer szerepe

A renin-angiotenzin-aldoszte-ron rendszer (RAAS) alapvető szerepe a vesében a simaizomsejtek tónusának finomhangolásában rejlik, ezáltal szabályozza a renális véráramlást és a glomeruláris nyomást. A RAAS ezirányú működése a következő lépésekben foglalható össze [9].

A juxtaglomeruláris sejtek a vesékben érzékelik a vérnyomás csökkenését vagy a disztális tubulus nátriumkoncentrációjának alacsony szintjét, és ennek hatására renint szabadítanak fel. A renin az angiotenzinogén (a máj által termelt inaktív fehérje) átalakulását angiotenzin I-gyé katalizáló enzim. Az angiotenzin I önmagában viszonylag inaktív, azonban a tüdőben található angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) hatására átalakul angiotenzin II-vé. Az angiotenzin II erős vazokonstriktor, és központi szerepet játszik a vérnyomás emelésében. A vesében az afferens és efferens arteriolákra hat, főként az efferens arteriolák vazokonstriktóját okozva. Ezáltal biztosítja a glomeruláris filtrációs nyomás állandóságát

alacsony vérnyomás esetén is, hozzájárulva a GFR stabilitásához. Az angiotenzin II hatására a mellékvesekéreg aldosterontermelése fokozódik. Az aldosteron hatására a disztális tubulus és a gyűjtőcsatornák nátrium- és vízvisszatartást végeznek, ami növeli a vér térfogatát és hozzájárul a vérnyomás fenntartásához.

Fiziológiásan ez a finomhangolt szabályozó rendszer biztosítja a vesék megfelelő vérellátását, hogy ezáltal optimális glomeruláris filtrációs rátát és hatékony vizeletképzést tartsanak fenn. A RAAS által kiváltott vazokonstriktó és aldosterontermelés egyaránt kulcsfontosságú a vérnyomás rövid távú és hosszú távú szabályozásában, valamint a vesefunkció integritásának megőrzésében.

Patofiziológiai összefüggések

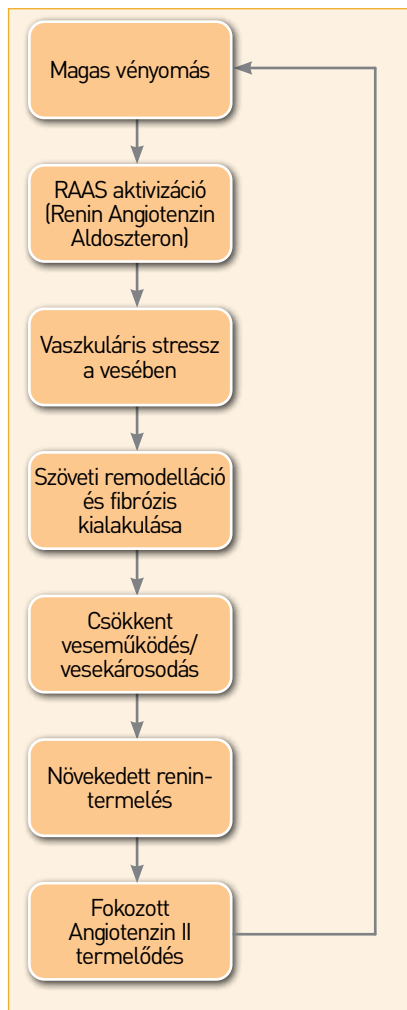
A fizio-lógias mechanizmusok részletes áttekintése után egyértelművé válik, hogy a vérnyomás szabályozása és a vese működése kölcsönösen egymást befolyásolva meghatározó szerepet játszik a homeosztázis fenntartásában, és ezen komplex kölcsönhatások zavarai együttesen és egymás állapotát rontva járulhat hozzá krónikus patofiziológiai állapotok kialakulásához [2. ábra].

A hipertónia hatása a vesék szerkezetére

A tartósan magas vérnyomás a vesékben többféle szerkezeti változást provokál.

- ✦ **Erekre gyakorolt hatás:** A hipertónia miatt érfali simaizom-hipertrofia alakul ki, az arteriolák fala megvastagszik, rugalmasságuk csökken, a vese mikrocirkulációja romlik [10].
- ✦ **Glomeruláris károsodás:** A szűrőfunkcióért felelős glomerulusok a megnövekedett mechanikai terhelés következtében sérülnek, ami proteinuriához és lokális gyulladásos mediátorok aktiválódásán keresztül glomeruláris szklerózis kialakulásához vezet [11].

2. ÁBRA: A HIPERTENZÍV NEPHROPATHIA KIALAKULÁSI MECHANIZMUSA ÉS VISSZAHATÁSA A VÉRNYOMÁSRA



✦ Szöveti remodeláció és fibrózis: A tartósan fennálló gyulladásos folyamatok során a veseszövetben kollagénlerakódás és fibrózis alakul ki, végső soron visszafordíthatatlan károsodáshoz vezetve [12].

Molekuláris és biokémiai mechanizmusok

A hipertónia által kiváltott tartós mechanikai és oxidatív stressz miatt csökken az endothelsejtekben a vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid (NO) termelése. A sérült endothelsejtekből felszabaduló gyulladásos citokinek hatására pedig makrofágok és egyéb gyulladásos sejtek infiltrálódnak a veseszövetbe, további gyulladásos mediátorokat termelve és elősegít-

ve a szöveti remodeláció és fibrózis kialakulását [13]. Az angiotenzin II a gyulladásos és proliferatív folyamatok AT1-receptorokon keresztül történő aktiválásával járul hozzá a fenti patofiziológiai változásokhoz [14].

Beavatkozási lehetőségek: megelőzés, terápiás beavatkozások

A kockázatsökkentés első lépése a rizikófaktorok azonosítása. A magas vérnyomás és a vesebetegség kialakulása szorosan összefügg életmódbeli és genetikai tényezőkkel, valamint esetlegesen fennálló társbetegségekkel, komorbiditásokkal. Az életmódbeli tényezők közé tartozik az elhízás, mozgásszegény életmód, magas sótartalmú étrend, dohányzás. A genetikai tényezők között említendő a pozitív családi anamnézis és örökletes hajlam. A komorbiditások között szerepel a cukorbetegség, dyslipidaemia és más szisztémás betegségek, amelyek tovább növelik a vesebetegség kockázatát [15].

Bár a farmakoterápia kulcsfontosságú a vérnyomás csökkentésében és a szövődmények megelőzésében, a nem gyógyszeres intervenciók – az életmód és táplálkozás módosítása – alapvető fontosságúak a betegség progressiójának lassításában.

Életmód-változtatás

Testmozgás és fizikai aktivitás

Rendszeres aerob- és rezisztenciaedzések segítik a vérnyomás csökkentését és az endothelfunkció javítását. Számos epidemiológiai és klinikai vizsgálat bizonyítja, hogy a mérsékelt intenzitású, rendszeres fizikai aktivitás (például napi 30 perc séta) hozzájárul a szisztémás gyulladás mérsékléséhez és javítja az anyagcsereprofilokat, melyek közvetlenül befolyásolják a vesék állapotát [16].

Testsúlymenedzsment

Az elhízás és az elhízással összefüggő inzulinrezisztencia erősen hozzájárul

a hipertónia kialakulásához és a vesekárosodáshoz. A testtömegindex (BMI) csökkentése és a derékbőrség mérséklése révén a vérnyomás kontrollálása hatékonyan elősegíthető. A súlycsökkentés nemcsak a kardiovaszkuláris kockázati tényezők mérséklését szolgálja, hanem közvetlen hatással van a veseszövet állapotára is [17].

Stresszkezelés

A krónikus stressz hormonális egyensúlyzavarokat idéz elő, amelyek közvetett módon hozzájárulnak a magas vérnyomás kialakulásához. Relaxációs technikák, mint a meditáció, jóga vagy a mindfulness alapú stresszcsökkentés, szintén ajánlottak, mivel ezek elősegítik a szimpatikus idegrendszer aktivitásának mérséklését és hozzájárulnak a gyulladásos folyamatok csökkenéséhez és a vérnyomás stabilizálásához [18].

Táplálkozási megközelítések

Sóbevitel csökkentése

A túlzott nátriumbevitel közvetlenül kapcsolódik a vérnyomás emelkedéséhez, valamint a vesékre nehezedő terhelés fokozásához. Az ajánlott napi sóbevitel korlátozása (általában 5–6 g alatt) alapvető eleme a hipertóniás betegek nem gyógyszeres kezelésének, mivel ez csökkenti a folyadékviasztartást és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitását [19].

Káliumban gazdag étrend

A kálium segít a nátrium hatásainak ellensúlyozásában és a vérnyomás csökkentésében. A friss zöldségek, gyümölcsök és hüvelyesek rendszeres fogyasztása ajánlott, mivel ezek nemcsak magas káliumtartalmúak, hanem antioxidánsokban és rostokban is gazdagok, amelyek elősegítik a szöveti homeosztázis fenntartását [20]. Vesebetegség esetén azonban a hyperkalaemia veszélye miatt a szérumkálium-szint ellenőrzése indokolt és eredményétől függően káliumszegény étrend tartása válhat szükségessé.

DASH-diéta

A Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diéta célzottan a hipertónia kezelésére lett kifejlesztve, és olyan élelmiszercsoportokra fókuszál, amelyek elősegítik a vérnyomás csökkentését. A diéta alacsony nátriumtartalmú, gazdag friss gyümölcsökben, zöldségekben, teljes kiőrlésű gabonákban, valamint sovány fehérjékben, így közvetlen hatást gyakorolhat a vesék állapotára is azáltal, hogy mérsékli a gyulladásos folyamatokat [21].

Következtetések

A hipertóniás vesekárosodás megelőzésében a nem gyógyszeres beavatkozások kulcsfontosságú szerepet töltenek be. Az életmód változtatása, ideértve a rendszeres testmozgást, a testsúlymenedzsmentet és a stressz hatékony kezelését, valamint a só- és káliumbevitel optimalizálása mind hozzájárulhatnak a vérnyomás kontrollálásához és a vesék védelméhez. Ezen intézkedések együttes alkalmazása segíthet lassítani a szöveti remodelációt és a fibrózis kialakulását, ezáltal javítva a betegek prognózisát és életminőségét.

Gyógyszeres terápia

A hipertóniás vesebetegség kezelésének elsődleges célja a vérnyomás optimális kontrollja, a proteinuria csökkentése és ezzel a vesefunkció további romlásának lassítása. Ehhez a felsorolt életmódbeli változtatások mellett gyógyszeres terápiára is szükség van, amelyben az alábbi gyógyszer-csoportok sikerrel használhatók [22].

1. Angiotenzinkonvertáló enzim gátlók (ACE-gátlók)

Az ACE-gátlók a szisztémás vérnyomáscsökkentő hatáson túl a glomeruláris kapilláris nyomás redukációjával védik a glomerulusokat a volumen-terheléstől, csökkentik a proteinuriát, lassítják a vesefunkció romlását és mérséklék a kardiovaszkuláris események kockázatát [23, 24]. Terhességben kontraindikáltak. Szérumkreatinin és -káliumszint-ellenőrzés javasolt az al-

kalmazásukkor, mivel hiperkalaemiát és krónikus vesebetegségben kreatinin-emelkedést okozhatnak [25].

2. Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k)

Az ARB-k az angiotenzin II (AT1 típusú) receptorainak gátlásával blokkolják az angiotenzin II hatását, így – hasonló hatásmechanizmussal, mint az ACE-gátlók – csökkentik a glomeruláris nyomást és a fehérjeürítést, ezzel védve a vesetubulusokat és a glomerulusokat a károsodástól [26, 27]. A protektív hatás különösen fontos diabéteszben is szenvedő betegeknél [26, 28]. Az ACE-gátlóktól eltérően nem befolyásolják a bradikinin lebontását, így kevésbé okoznak köhögést [27]. A jobb tolerálhatóság magasabb terápiás együttműködést eredményez [25]. Terhességben az ACE-gátlókhoz hasonlóan kontraindikáltak.

3. Kalciumcsatorna-blokkolók (CCB-k)

A kalciumcsatorna-blokkolók (CCB-k) két fő csoportja: a dihidropiridin típusúak (pl. amlodipin, nifedipin) és nem-dihidropiridin típusúak (pl. verapamil, diltiazem). A dihidropiridin típusú CCB-k főleg a perifériás erekre hatnak, míg a nem-dihidropiridin típusúak a szívizomzatot is befolyásolják [29]. A dihidropiridin típusú CCB-k főleg az arteriolák simaizomzatát relaxálják, ami perifériás vazodilatációt okoz. A glomeruláris efferens arteriolák kevésbé tágnak ezekre a gyógyszerekre, mint az afferensek, ami miatt az intraglomeruláris nyomást növelhetik, különösen magas dózisokban [30]. Az efferens arteriolákat dilatáló ACE-gátlókkal vagy ARB-kkel kombinálva markáns renoprotektív hatás érhető el [31]. A nem-dihidropiridin típusú CCB-k mind az afferens, mind az efferens arteriolákat tágítják, ezáltal csökkentik az intraglomeruláris nyomást és a proteinuriát, ezzel védve a vesetubulusokat és a glomerulusokat [32].

4. Diuretikumok

A diuretikumok csökkentik a folyadékretenciót a vizeletkiválasztás fokozásával. A tiazid és tiazidszerű diuretikumok

a disztális tubulus felszálló ágában (DCT) gátolják a $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ kotranszportert (NCC), így csökkentik a nátrium és víz visszaszívását. Ezáltal csökken a plazmatérfogat és a vérnyomás. Ez a – nephropathia szempontjából közvetett – hatás hasznos, mivel a vérnyomás szigorú kontrollja létfontosságú a vesefunkció megőrzése érdekében [33]. Nephropathiaellenes direkt hatással nem rendelkeznek. A tiazidszerű indapamid közvetlenül is relaxálja az érfali simaizomzatot, ami hozzájárul a vérnyomás csökkenéséhez. A tiazidok növelik a kálium és magnézium vizelettel való kiválasztását, ugyanakkor gátolják a húgysav ürülését. Ezek a hatások hipokalaemiához, hypomagnesaemiához, illetve hyperurikaemiához vezethetnek, amely hatások károsak lehetnek hipertenzív nephropathiában [34]. A tiazidok hatékonysága csökken a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) csökkenésével, így a CKD késői stádiumaiban a kacsdiuretikumok előnyösebbek.

5. Mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA)

Az MRA-k (spironolakton, eplerenon, finerenon) gátolják az aldoszteron hatását a mineralokortikoid-receptorokon, ezzel csökkentve a folyadékretenciót és a vérnyomást. Az aldoszteron gátlása csökkenti a glomeruláris nyomást és a fehérjeürítést, gátolja a fibrózist és a gyulladást a vesében, ezzel védve a vesetubulusokat és a glomerulusokat [35–37].

6. SGLT2-gátlók

Az SGLT2-gátlók (pl. empagliflozin, dapagliflozin) gátolják a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) működését a proximális tubulusban, ezzel csökkentve a glükóz visszaszívását és növelve a glükóz kiválasztását a vizelettel. Ezek a gyógyszerek nemcsak a vércukorszintet csökkentik, hanem mérséklék a fehérjeürítést és lassítják a vesebetegség progresszióját is [38, 39].

7. Jövőbeli terápiás lehetőségek

A gyulladás szerepe a vesebetegség progressziójában intenzív kutatás tár-

gyát képezi. A gyulladásgátló szerek, például az interleukin-6 (IL-6)-gátlók és a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) -gátlók ígéretesek lehetnek a vesebetegség kezelésében [40].

Vizsgálatok tanúsága szerint az endotelinreceptor-antagonisták (pl. atrasentan) csökkenthetik a fehérjeürítést

és lassíthatják a vesebetegség progresszióját [41].

A fentiekén túl számos új terápiás lehetőség irányában zajlik kutatás, például a GLP-1-receptor-agonisták és a mineralokortikoidreceptor-modulátorok, amelyek ígéretesek lehetnek a jövőben [39]. Összességében elmondható, hogy a hi-

pertóniás vesebetegség kezelésében a multifaktoriális megközelítés – az antihypertenzív terápia, életmódbeli változtatások, gyulladáscsökkentő intézkedések és a korai diagnosztika – kombinált alkalmazása jelentheti a leghatékonyabb stratégiát a betegség progressziójának lassítására és a vesefunkció megőrzésére.

Felhasznált irodalom

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050–65. doi: 10.1161/01.HYP0000102971.85504.7c.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165–80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
- Arulkumaran N, Turner CM, Sixma ML, et al. Purinergic signaling in inflammatory renal disease. *Frontiers in Physiology*. 2013;4: 194. doi:10.3389/fphys.2013.00194
- Afolabi J, Lafferhttps CL, Beasley HK. et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure. *Circulation Research* 2024;134:[10]:1234–1239. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.123.322982>
- Aukland K. Myogenic mechanisms in the kidney. *J Hypertens Suppl*. 1989;7(4):S71–6.
- Ivy JR, Biley MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol*. 2014;592(18):3955–67. doi: 10.1113/jphysiol.2014.271676.
- Cuenca MV, Peter L, Hordijk PL, Vervloet MG. Most exposed: the endothelium in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35: 1478–1487. doi: 10.1093/ndt/gfz055
- Ferrario CM, Groban L, Wang H et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney International Supplements* 2022; 12, 36–47; <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.002>
- Imig JD, Inscho EW. Adaptations of the renal microcirculation to hypertension. *Microcirculation*. 2002;9(4):315–28. doi: 10.1038/sj.mn.7800145.
- Burton c, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jun;27(6):765–75. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90512-0
- Meng X-M, Ncolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):493–503. doi: 10.1038/nrneph.2014.114.
- Schultz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34(6):665–73. doi: 10.1038/hr.2011.39.
- Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010 Jul;2(7):247–257. doi: 10.1002/emmm.201000080
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1563–9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.077.
- von Scholten, B.J., Persson, F., Svane, M.S. et al. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrol* 18, 52 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0474-0>
- Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1373(1):13–24. doi: 10.1111/nyas.12998. Epub 2016 Jan 21.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. doi:10.1161/HYP0000000000000066
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–1124. doi:10.1056/NEJM199704173361601
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3–10. doi:10.1056/NEJM200101043440101
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1–S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003
- Bakris GL, Matthew Weir M. ACE Inhibitors and Protection Against Kidney Disease Progression in Patients With Type 2 Diabetes: What's the Evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;4(6):420–440. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.01641.x
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685–693. doi:10.1001/archinte.160.5.685.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–869. doi:10.1056/NEJMoa011161.

Az irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gyogyszeresztovabbkepzes.hu weboldalon.

Balogh Zoltán dr.

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

Prediabétesz korai felismerése, kezelése

A PREDIABÉTESZES A KÖVETKEZMÉNYES 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS PREVALENCIÁJA VILÁGSZERTE JELENTŐS MÉRTÉKBEN NÖVEKEDETT AZ UTÓBBI ÉVTIZEDEKBEN, ÉS EZ A TENDENCIA A KÖVETKEZŐ ÉVTIZEDEKBEN IS VÁRHATÓAN FOLYTATÓDNI FOG. A PREDIABÉTESZ KEZELÉSÉNEK ELSŐDLEGES CÉLJA A MANIFESZT 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ, VALAMINT A MAKRO- ÉS MIKROVASKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK MEGELŐZÉSE, KÉSLELTETÉSE. EBBEN ELSŐDLEGES AZ INTENZÍV ÉLETMÓDVÁLTÁS, MÍG AZ ENNEK KIEGÉSZÍTÉSEKÉNT SZÓBA JÖVŐ GYÓGYSZERES TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK KÖZÜL ELSŐDLEGES A METFORMIN ALKALMAZÁSA.

Bevezetés

A 2-es típusú cukorbetegség incidenciája és prevalenciája világszerre nagymértékben nő. Ennek hátterében a genetikai háttér mellett a helytelen táplálkozás, a mozgásszegény életmód és a várható élettartam növekedése állhat elsősorban, azonban döntő tényező a túlsúly/elhízás gyakoriságának szinte exponenciális növekedése. A prediabétesz dinamikus állapotot jelent az anyagcsere-egészséges állapot és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) között, ahonnan még van visszaút az anyagcsere-egészséges állapotba.

A prediabétesz definíciója nem egységes, a WHO (Egészségügyi Világszervezet) az emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose—IFG) kritériumaként a 6,1–6,9 mmol/l közötti éhomi értéket, az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) az 5,6–6,9 mmol/l közötti értéket határozza meg. A csökkent glükóztolerancia (IGT—impaired glucose tolerance) a 75 grammos OGTT (orális glükóztolerancia-teszt) 7,8–11,0 mmol/l közötti 2 órás vércukorértékét jelenti. A tanulmányokban a HbA_{1c} 5,7–6,4% közötti értékét is prediabétesznek tekintik [1]. A prediabétesz minden formája, különösen az IGT jelentősen növeli a szív-ér rendszeri események, illetve az összehalálozás esélyét, valamint a mikrovaskuláris szövődmények, a retinopathia, a neuropathia és a diabéteszes vesebetegség rizikóját [2].

Epidemiológiai adatok

Becslések szerint 2021-ben a 20–79 éves életkor közötti populációban 541 millió (10,2%) IGT-s, valamint 5,7% IFG-s személy élt a Földön, 2045-re előre láthatóan 730 millió (11,2%) IGT-s és 441 millió (6,2%) IFG-s felnőtt várható [1]. Ennek hátterében döntően a gyermekkori és serdülőkori elhízás prevalenciájának drámai növekedése áll. Évente 5–18% közötti a prediabéteszből manifest T2DM-be átalakulás esélye, etnikumtól, életmódtól, test-súlytól, valamint a prediabétesz definíciójától függően. A prediabéteszben történő korai életmódbeli és gyógyszeres beavatkozással lényegesen csökkenthető a T2DM új eseteinek száma. Az ADA ajánlása szerint a prediabétesz irányú szűrővizsgálatok ismétlése egységesen 3 évente javasolt minden 35 évnél idősebb egyénnél, a társuló rizikófaktoroktól (hipertónia, elhízás, hyperlipidaemia stb.) függetlenül. Szűrővizsgálatnak az éhomi vércukor, az OGTT 2 órás értéke és a HbA_{1c} egyaránt javasolt [1].

A prediabéteszt illetően fokozott veszélyt jelentenek az alábbiak [3]:

- ❖ túlsúly, vagy elhízás,
- ❖ családi anamnézisben előforduló diabétesz,
- ❖ fizikai inaktivitás,
- ❖ magas vérnyomással vagy kóros vérzsírszintekkel járó metabolikus szindróma,

- ❖ előzményben szereplő gesztációs diabétesz,
- ❖ policisztás ovárium szindróma (PCOS).

A prediabétesz szűrése

Az alapellátásban igen hasznos a prediabétesz/2-es típusú diabetes mellitus fokozott veszélyével járó egyének célzott, költséghatékony kiemelésére a FINDRISK kérdőív 8 kérdése, ami a T2DM 10 éven belüli kialakulásának kockázatát becsüli meg [3]. 12–14 pont közötti érték már fokozott kockázatot jelez, ekkor 75 grammos OGTT elvégzése javasolt (1. ábra).

Igen hasznos a szénhidrátanyagcse-re-zavar felismerésére bármely célszervkárosodás, az agyi keringészavar, kritikus végtagszűkítés, szívinfarktus, szívelégtelenség miatti kórházi felvétel, krónikus vesebetegség jelentkezése esetén, valamint preoperatív állapotokban az éhomi vércukorszint és a HbA_{1c} alapján a prediabétesz/diabétesz keresése és célzott diétás, életmódbeli és/vagy gyógyszeres kezelésének elindítása. Egyúttal, a betegek diabetológiai és háziorvosi gondozásba vétele, a glükémiás kezelés mellett a testsúlykontroll, a vérnyomás- és lipid-célértékek elérése indokolt holisztikus terápiás megközelítés útján.

A 2,8 évig tartó amerikai DPP (Diabetes Prevention Program) igazolta, hogy életmódváltással (helyes étkezéssel és

1. ÁBRA: A FINDRISK KÉRDŐÍV (EGYSZERŰSÍTVE)

A FINDRISK KÉRDŐÍV

- ✦ Életkor (0, 2, 3, 4 pont)
- ✦ Testtömegindex (BMI) (0, 1, 3 pont)
- ✦ Haskörfogat (0, 3, 4 pont)
- ✦ Végez-e legalább napi 30 perces fizikai tevékenységet? (0, 2 pont)
- ✦ Fogyaszt-e naponta zöldséget vagy gyümölcsöt?
- ✦ Van-e magas vérnyomása? (0, 2 pont)
- ✦ Mérték-e Önnél valaha magasabb vércukorértéket (egyéb betegség, terhesség, orvosi vizsgálat során)? (0, 5 pont)
- ✦ Van-e a családtagok, közeli rokonok körében cukorbeteg? (0, 3, 5 pont)
- ✦ Összesített pontszám alapján (10 éven belül a diabétesz kialakulásának esélye pl. 7–11 pont esetén 25 főből 1 lesz cukorbeteg, 15–20 pont között 3 főből 1 lesz cukorbeteg)

rendszeres testmozgással) 58%-kal, míg metforminnal (a placebóval szemben) 31%-kal sikerült a prediabéteszből T2DM-be az átalakulás mértékét csökkenteni. Hasonlóan kedvező eredményt igazolt az intenzív életmódváltás hasznosságát illetően a finn DPS (Diabetes Prevention Study), a kínai Da Qing study, valamint ezek utánkövetéses adatai. Így a Da Qing vizsgálat zárása után 30 évvel 39%-kal, a finn DPS lezárása után 7 évvel 43%-kal, míg a DPP-vizsgálat zárása után 10 és 15 évvel (DPPOS – Diabetes Prevention Program Outcomes Study) 34%-kal, illetve 27%-kal csökkent a prediabéteszből manifeszt T2DM-be átalakulás esélye [4]. A metformin a DPPOS 10 éves utánkövetése során 18%-kal csökkentette a T2DM kialakulásának rizikóját [1].

A prediabétesz életmódi terápiája

A jelenlegi ADA ajánlás ennek megfelelően „A” szintű evidenciával javasolja prediabéteszben a kalóriabevitel csökkentésén alapuló étrenddel és a hetente legalább 150 perces közepes intenzitású testmozgással (pl. gyors sétával) elért, 7%-ot meghaladó testsúlycsökkentést. Az étkezési mintázatok közül hasznosnak ítélik a mediterrán stílusú étrendet, az intermittáló éhezést és a szénhidrátfogasztás mérséklését, valamint a vegetáriánus étrendet, a zöldek és a rostos ételek fogyasztását,

a kalóriamegszorítást. A diabétesz megelőzésében fontos az átlagosan 7 óra időtartamú, jó minőségű alvás is. Az alvászavar akár 40–84%-kal növelheti a T2DM kialakulásának esélyét [4]. A prediabétesz kezelésének elsődleges

célja a 2-es típusú diabétesz megelőzése. Ennek alapvető eszköze a fentiekben részletezett, élethosszig tartó életmódterápia. A diabétesz gyógyszeres prevenciójaként számos készítmény tűnt ígéretesnek (tiazolidindionok, akarbóz, glargin inzulin, GLP-1-receptor-agonisták stb.), azonban jelenleg a metformin az aktuális ajánlások [3, 4] és gyógyszeralkalmazási előíratok szerint a preferálandó készítmény. Hazánkban jelenleg – az alkalmazási előírás alapján – kizárólag a metformin adható prediabéteszben. A metformin előnyeit és lehetséges hátrányait/mellékhatásait a 2. ábrán tüntettük fel.

A prediabétesz gyógyszeres kezelése, a metformin helye

Prediabéteszben az életmód-terápia kiemelt szerepet kap – amennyiben ez önmagában nem bizonyul kellően hatékony-

2. ÁBRA: METFORMIN – ÉRVEK ÉS ELLENÉRVEK

PRO	KONTRA
✦ Bizonyítottan csökkenti a CV rizikót (UKPDS-34, 1998, illetve közel 40 éves utánkövetés – 2024). ✦ Elsőként választandó OAD (ellenjavallat hiányában). ✦ Előnyös a lipidprofilra (TG↓, HDL-C↑, LDL-C↓, szabad zsírsav szintje↓). ✦ Fenntartja, vagy csökkenti a testsúlyt, növeli a GLP-1-szintet. ✦ Javítja az endothelműködést. ✦ Javítja a fibrinolysist (PAI-1↓). ✦ Csökkenti a low-grade gyulladást (hsCRP↓). ✦ Olcsó, önmagában nem okoz hypo-t. ✦ Bármely orális antidiabetikummal, illetve inzulinval kombinálható (ún. „inzulinspóroló hatás”).	✦ Gyakori GI mellékhatások (→ fokozatos dózistitrálás 1-2 hónap alatt, illetve XR formulátum). ✦ A MET kontraindikált veseelégtelenségben (eGFR <30 ml/perc), ✦ Csökkentett dózisban adható: eGFR 30–45 ml/perc között max. napi 2x500 mg, 45–59 ml/perc között max. napi 2x1000 mg. ✦ Súlyos COPD-ben, hypoxia esetén, máj- és súlyos szívelégtelenségben ellenjavallt (→ laktát acidosis veszélye). ✦ Iv. kontrasztanyag adásakor (előtte és utána 48 óra szünet + hidráció). ✦ Tervezett műtét előtt legalább 24 órával kihagyandó. ✦ Ritkán okozhat B₁₂-vitaminhiányt (makrociter anaemia, neuropathia). Per os B₁₂-vitaminnal korrigálható.

Rövidítések: CV: kardiovaszkuláris; TG: triglicerid; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; PAI-1: plazminogén-aktivátor inhibitor-1; hs-CRP: high-sensitivity C-reaktív protein; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; XR: extended-released; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség.

nak – alkalmazható metformin optimális napi dózisát illetően nincs konszenzus [5]. A metformin hatékony, olcsó és – az előírások betartása mellett – kellően biztonságos gyógyszer (hipoxia, szepszis, alkoholabúzus, sokk, májelégtelenség, májcirrhosis, isszékémiás események esetén alkalmazása kerülendő, a veséken át változatlan formában való kiürülése miatt az eGFR pedig meghatározza az alkalmazható napi dózist). Akut intézeti felvétel esetén is megfontolandó a metformin helyett átmenetileg inzulinra áttérni manifeszt T2DM-ben [6].

A metformin javítja a máj és a vázizmok inzulinérzékenységét, csökkenti a máj glükóztermelését, csökkenti a vékonybélben a glükózfelszívódást [2]. Semleges vagy kedvező hatása a testsúlyra, előnyös a hemosztázist, a bél mikrobiom összetételét, a krónikus gyulladást illetően. Fokozza az enterohormon GLP-1 és a peptid YY szekrécióját, valamint kiválóan kombinálható egyéb antidiabetikus készítményekkel manifeszt T2DM-ben.

Szív-ér rendszeri, onkológiai vonatkozású, a T2DM-hez gyakran társuló demencia mérséklését illető, valamint a szervezet öregedését lassító kedvező hatásairól is vannak adatok. Leggyakrabban gasztrointesztinális mellékhatásai, a hányinger-hasmenés-haspuffadás étkezés közbeni vagy utáni gyógyszerbevitellel, fokozatos, hetente történő dózistitrálással vagy elhúzódó felszabadulású (XR) formulátummal mérsékelhetők. Legalább 4-5 éves metforminszedés esetén előfordul B₁₂-vitamin-hiány okozta makrociter anémia vagy a perifériás neuropathia romlása, ami évente B₁₂-vitaminszint-monitorozást és hiány esetén orális B₁₂-vitamin-pótlást igényel [4]. Prediabéteszben ajánlott napi adagja többnyire 2x750-850 mg (napi 1500-1700 mg), de a kisebb, napi 750 mg-os adag mellett szóló adatok is ismeretek a T2DM prevencióját illetően [7]. A metformin leginkább ≥35 kg/m² fölötti testtömegindexű, 60 éves életkornál fiatalabb, 6,1 mmol/l-nél magasabb

éhomi vércukorszintű, 6,0%-nál magasabb HbA_{1c} értékű személyek, valamint előzményükben gesztációs diabéteszszel rendelkező prediabéteszes nők esetén a leginkább hatékony [1, 6]. A metformin kezdő dózisaként a prediabétesz ezen formáiban napi 500 mg ajánlott, ami 7 nap múlva 1000 mg-ra emelhető, a megfelelő életmódváltással együtt [8].

Záró gondolatok

A fentebb említett nagy diabétesz-prevenciós tanulmányok adatai alapján az intenzív életmódváltás hatékonyabb a metforminkezelésnél a T2DM megelőzését illetően a prediabéteszes egyének körében. Mindez a betegek aktív részvételét, kitartó akarateréjét igényli, ehhez az egészségügyi személyzet támogatására van szükség, valamint bizonyos technikai eszközök (mobil applikációk, kalória- és lépésszámláló programok stb.) is kiegészítő segítséget nyújthatnak [4].

Irodalom

1. Echouffo-Tcheugui, JB; Perreault L; Ji L; et al. Diagnosis and Management of Prediabetes – A Review. JAMA. 329 (14):1206–1216. [2023].
2. Patel D, Ayesha IE, Monson NR, et al: The Effectiveness of Metformin in DiabéteszPrevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2023 Sep 28; 15 (9): e46108. <https://doi.org/10.7759/cureus.46108>
3. Bedros JR és mtsai: Egészségügyi szakmai irányelv a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. Diabetologia Hung 31 (5): 331–444. [2023].
4. American DiabéteszAssociation: Prevention or delay of diabéteszand associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. DiabéteszCare 48 (Suppl. 1): 550–558. [2025].
5. Sutkowska E, et al. Low metformin dose and its therapeutic serum concentration in prediabéteszSci Rep. 2021 Jun 3; 11 (1): 11684. <https://doi.org/doi: 10.1038/s41598-021-91174-7>
6. Vieira IH, et al: Recommendations for Practical Use of Metformin, a Central Pharmacological Therapy in Type 2 Diabetes. Clin Diabetes. 40 (1): 97–107. [2022].
7. Yi X, Pan Y, Peng H, et al. The optimal dose of metformin to control conversion to diabetes in patients with prediabetes: A meta-analysis. J DiabéteszComplications. 2024 Oct; 38 (10):108846.
8. Winkler G: A metformin helye a prediabétesz kezelésében – ahogyan ma látjuk. Diabetologia Hung 27 (3): 171–179. [2019].

Gyakorlati útmutató aktuális kórképekben II.

Tisztelt Olvasó!

A kézben tartott kiadványban megjelent szakmai anyag akkreditálásra került a következő szakmacsoportokra:

1. felnőtt ápolás és gondozás,
6. általános és elektrofiziológiai asszisztencia,
8. gyógyszerári ellátás.

A tudásszintfelmérő tesztkérdések megoldása **kizárólag online**: a **medikepzes.hu** oldalon keresztül lehetséges, ahol 25 kérdésből véletlenszerűen 20 követi egymást. Az akkreditált továbbképzés elvégzésével **15 kreditpont** szerezhető. A kreditpontok megszerzéséhez a tesztkérdések 75%-ának helyes megválaszolása szükséges, amire 3 óra áll rendelkezésre.

Kitöltési határidő: 2026. 09. 30.

MIGRÉN ÉS TÁRSBETEGSÉGEK

Szűcs-Bencze Laura, Szabó Nikolett dr.

1. Melyik nem migrénspecifikus rohamterápia?

- A: Sumatriptan.
- B: Rimegepant.
- C: Indometacin.
- D: Rizatriptan.

2. Melyik NEM a migrén gyakori társbetegsége?

- A: Depresszió.
- B: Kardiovaszkuláris megbetegedések.
- C: Pajzsmirigybetegség.
- D: Epilepszia.

3. A migrén megelőzésében alkalmazott szerek közül melyik NEM a CGRP rendszeren hat?

- A: Fremanezumab.
- B: Rimegepant.
- C: Erenumab.
- D: Topiramát.

4. Melyek a migrénre jellemző típusos panaszok

- A: Féloldali, lökötő, hányingerrel, fény és hangérzékenységgel járó erős fejfájás, amelyet a testmozgás ront és látászavar vezethet be.
- B: Homloktáji, feszítő, enyhe fejfájás, amelyet testmozgás nem ront.
- C: Tarkótáji tompa, nyomó fejfájás, amelyet enyhe hányinger kísér.
- D: Ütősszerű fejtetőtáji fájdalom, amely eszméletvesztéssel jár.

5. Melyik NEM igaz a migrén és a depresszió kapcsolatára?

- A: Mindkét betegségben kimutatható a szerotoninrendszer zavara.
- B: Súlyos depresszióban alacsonyabb a CGPR szintje.
- C: Depresszióban sokkal gyakrabban fordul elő migrén.
- D: Megelőző kezelésként depressziós migrénes betegeknél is adható amitriptilin.

6. Melyik NEM igaz a rimegepántra?

- A: CGRP-receptor-agonista.
- B: Szájban diszpergálódó formában is elérhető.
- C: Leggyakoribb mellékhatása a hányinger.
- D: Másnaponta való alkalmazásával a migrén megelőzésére is alkalmazható.

BIOSZIMILÁR VEGF-GÁTLÓK JELENTŐSÉGE NAPJAINKBAN

Vajas Attila dr.

7. A VEGF-gátló készítmények számos betegség kezelésére használhatóak. Meg tudjuk-e gyógyítani véglegesen VEGF-gátló biológiai terápiával ezeket a betegeket?

- A: Természetesen igen, hiszen ezek is gyógyszerek, mint oly sok más gyógyszer.
- B: Nem. De jobb anatómiai helyzetet tudunk elérni a kezelési idő alatt, ami 1 évig tart.
- C: Nem, de rendkívül sikeresen tudjuk kezelni a betegeket. Nagyon jelentős résznél tudunk elérni stabilitást, nagyon jó arányban akár jelentős funkcionális és anatómiai javulást.
- D: Van, akit igen, van, akit nem. Akinél sikeres a kezelés, azoknál nem szükséges ismételt ellenőrzés.

8. Mi jellemző a bioszimiláris molekulákra?

- A: Teljesen megegyeznek a referencia eredeti molekulával kémiai szerkezetükben. Nincs közöttük klinikailag jelentős eltérés a hatásosság vagy biztonság terén, de a biohasznosulás jelentősen különbözik.
- B: A referencia biológiai gyógyszerhez viszonyítva magas fokú hasonlóságot mutató komplex fehérjeszerkezetek, és nem kémiai molekulák. Nincs közöttük klinikailag jelentős eltérés a hatásosság, biztonság vagy akár biohasznosulást illetően.
- C: A referencia biológiai gyógyszerhez viszonyítva magas fokú hasonlóságot mutató komplex fehérjeszerkezetek, és nem kémiai molekulák. Nincs közöttük klinikailag jelentős eltérés a hatásosság, biztonság vagy akár biohasznosulást illetően.

D: Teljesen megegyeznek a referencia eredeti molekulával kémiai szerkezetükben. Nincs közöttük klinikailag jelentős eltérés a hatásosság, biztonság vagy akár biohasznosulást illetően.

9. Minden eredeti molekulát, így a VEGF-gátló molekulákat is szabadalmi védelem illeti meg, hogy az eredeti fejlesztőknek esélyük legyen a fejlesztés hatalmas költségének megtérülésére, majd pénzügyi haszon elérésére. Melyik igaz a bioszimiláris VEGF-gátló molekulákra?

- A: Az eredeti molekula megjelenése után bármikor fejleszthetők és kereskedelmi forgalomba hozhatók.
- B: A fejlesztésük akár évekkel a szabadalmi védelem lejárta előtt indul. A gyártóknak gyógyszerügyi, minőségi, nem-klinikai és klinikai vizsgálatokkal kell bizonyítaniuk, hogy a készítményük minden lényeges paraméterben megfelel a referenciaterméknek. Ha ez sikeres, kereskedelmi forgalomba csak a szabadalmi védelem lejárta után kerülhetnek.
- C: A fejlesztésük a szabadalmi védelem lejárta előtti hetekben is indulhat, mivel egyszerű másolatok révén ez rövid időt igényel.
- D: Az eredeti molekula megjelenése után bármikor fejleszthetők, viszont kereskedelmi forgalomba csak a szabadalmi védelem lejárta után 1 évvel kerülhetnek.

10. Melyek a szem belsejébe adott VEGF-gátló kezelések legfőbb indikációi?

- A: Nedves típusú sárgafoltosorvadás, szürkehályog, cukorbetegség okozta makulaödéma.
- B: Kancsalság, cukorbetegség és vénás elzáródás okozat makulaödéma.
- C: Cukorbetegség és vénás elzáródás okozta makulaödéma, egyéb cukorbetegség eredetű eltérések, nedves típusú sárgafoltosorvadás és rövidlátás talaján kialakult érújdonképződés.
- D: Nedves típusú sárgafoltosorvadás, rövidlátás talaján kialakult érújdonképződés és retinaleválás.

11. Mi a bioszimiláris VEGF-gátló kezelések legfőbb előnye?

- A: Mivel újabb fejlesztések, mint az alapjukat képező eredeti molekula, ezért sokkal hatékonyabbak.
- B: Mivel újabb fejlesztések, mint az alapjukat képező eredeti molekula, ezért sokkal biztonságosabbak.
- C: Hatékonyságuk és biztonsági mutatóik megegyeznek az eredeti molekuláéval, de maga a gyártásuk sokkal olcsóbb.
- D: Hatékonyságuk és biztonsági mutatóik megegyeznek az eredeti molekuláéval. Ugyan a gyártási költség csaknem hasonló az eredeti molekulához, viszont a fejlesztési folyamat sokkal olcsóbb az előzmények megléte miatt. Az így érhető el jelentős költségcsökkentés révén jóval több beteg részesülhet a korábban rendkívül drága biológiai terápiákban, ugyanolyan hatásosság és biztonsági mutatók mellett.

INFEKCIÓK, ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIA

Lakatos Botond dr.

12. Az antimikrobiális stewardshipre melyik NEM igaz?

- A: Ésszerű antibiotikumcsoport-választás.
- B: Helyes antibiotikumdozozás.
- C: Adekvát időtartamú antibiotikumterápia.
- D: Csak infektológusok érintettek a kérdésben.

13. Az alábbiak közül melyik állítás a leginkább helyes az antimikrobiális rezisztenciára (AMR) vonatkozóan?

- A: Az AMR csak a fejlődő országokban probléma.
- B: Az AMR kérdése Magyarországon teljes mértékben megoldott.
- C: Az AMR problematikája nem jár többlethalálozással.
- D: 2025–2050 között a legfrissebb publikációk alapján az AMR problematikához kapcsolódó többlethalálozásnak 39 millió személy is áldozata lehet.

14. Melyik csoportba tartozó egyéneknél kell kezelni az aszimptotikus bakterémiát?

- A: Várandósok.
- B: Akiknél transzuretrális intervenciót terveznek.
- C: Mindkét csoportban.
- D: Egyikben sem.

15. Mi segítheti az antibiotikum-felhasználás csökkenését?

- A: Késleltetett antibiotikum-receptfelírás stratégiája.
- B: A fertőzések megelőzése védőoltásokkal.
- C: Gyorsdiagnosztikai tesztek elérhetősége.
- D: Valamennyi.

VESEMÜKÖDÉS ÉS MAGAS VÉRNYOMÁS – EGY KAPCSOLAT REJTELMEI

Finta Ervin dr., Kun Edit dr.

16. Melyik állítás NEM igaz?

- A: A vesék működési egysége a nefron.
- B: Az angiotenzin II erős vasoconstrictor hatással bír.
- C: Az angiotenzin II elsősorban az afferens arteriolákat szűkíti.
- D: Az endothelsejtek által termelt NO vasodilatátor hatású.

17. Hol termelődik az angiotenzinogén?

- A: A vesében.
- B: A májban.
- C: Az endothelsejtekben.
- D: A mellékvesében.

18. Melyik NEM tartozik az ACE-gátlók hatása közé?

- A: Csökkentik a glomerulusokra háruló volumenterhelést.
- B: Mérséklék a proteinuriát.
- C: Gátolják az angiotenzin I – angiotenzin II átalakulást.
- D: Csökkentik a vér káliumszintjét.

19. Melyik állítás hamis?

- A: A tiazidok elősegítik a húgysav kiválasztását, ezért előnyösek lehetnek hyperuricaemia esetén.
- B: A tiazidok hatékonysága a vesefunkció romlásával csökken.
- C: Az indapamid direkt vazodilatátor hatással is rendelkezik.
- D: A tiazidok és tiazidszerű diuretikumok gátolják a Na⁺-Cl⁻ kotranszportot, ezáltal csökkentik a Na⁺ és víz visszaszívását a distalis tubulusokban.

20. Melyik a glomerulusok szűrőfunkciójának stabilitását biztosító szabályozó mechanizmus az alábbiak közül:

- A: Tubuloglomeruláris visszacsatolás.
- B: Vaszkuláris szabályozás.
- C: Hormonális szabályozás.
- D: Mindhárom.

PREDIABÉTESZ KORAI FELISMERÉSE, KEZELÉSE

Balogh Zoltán dr.

21. Az alábbi állítások közül melyik igaz?

- A: A metformin igen gyakran okoz laktát acidosist.
- B: A laktátacidózis minimális veszélyt jelent, könnyen kezelhető.
- C: A legújabb ADA ajánlás szerint elegendő a metforminnak a műtét napján történő kihagyása.
- D: A metformin alkalmazását a vesefunkció nem befolyásolja.

22. Az alábbi állítások közül melyik igaz?

- A: A metformin akár 15-20%-os testsúlycsökkenést okozhat.
- B: A metformin szedése növeli az emlőrák gyakoriságát.
- C: A metformin javítja a máj és a vázizmok inzulinérzékenységét.
- D: A metformin a béta-sejtek gyors kimerüléséhez vezet.

23. Az alábbi állítások közül melyik igaz?

- A: A mediterrán diéta előnyös prediabetesben.
- B: Prediabetesben gyorsan felszívódó szénhidrátok fogyasztása javasolt.
- C: Prediabetesben heti 30-40 perces rezisztencia-edzés ajánlott.
- D: Prediabetesben legfeljebb 2-3%-os fogyás ajánlott.

24. Az alábbi állítások közül melyik igaz?

- A: A teljes lakosság OGTT alapú szűrése indokolt a prediabetes keresése érdekében.
- B: A FINDRISK kérdőív alkalmas a 2-es típusú diabetes fokozott veszélyével járó egyének célzott, költséghatékony kiemelésére.
- C: A FINDRISK kérdőív a már ismert cukorbeteg esetén végzendő el.
- D: A FINDRISK kérdőív kizárólag a magyar gyermekorvos lakosság vizsgálatára alkalmas.

25. Az alábbi állítások közül melyik igaz?

- A: A DPP4-gátló sitagliptin törzskönyvezett prediabetesben.
- B: A gyomorszájító műtétek az ajánlott rutin megoldás a 2-es típusú diabetes megelőzésére.
- C: Hazánkban jelenleg a metformin adható prediabetesben.
- D: Hazánkban a tiazolidindionok preferálandók prediabetesben.