

Gasztroenterológia

A különböző vércukorszint-csökkentő szerek és eljárások hatása a cardiovascularis végpontok alakulására 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél (Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials) Udell, J. A., Cavender, M. A., Bhatt, D. L., et al. (Women's College Research Institute and Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Kanada; e-mail: jay.udell@utoronto.ca): **Lancet Diabetes Endocrinol.**, 2015, 3(5), 356–366.

Egyes vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, illetve eljárások kedvezőtlenül befolyásolják a cardiovascularis (CV) kimenetelt. A tanulmány *célkitűzése* az volt, hogy megvizsgálja, az egyes vércukorszintet csökkentő szerek, illetve eljárások mellett milyen mértékben nő a szívelégtelenség (HF) kockázata 2-es típusú diabetesben szenvedő vagy arra hajlamos betegek körében. Arra is keresték a választ, hogy van-e összefüggés a kockázat mértéke, valamint a vércukorszint- és a testtömegcsökkenés között.

A szerzők nagyméretű, randomizált, kontrollált, klinikai vizsgálatok metaanalízisét végezték.

Az elsődleges *végpont* a HF incidenciája volt. Véletlenhatás-modellt alkalmaztak relatív kockázati arány (RR) összevont értékeinek a becslésére.

A *követési idő* az egyes vizsgálatokban eltérően alakult: 0,77 és 12,4 év között, úgyis szintén a *kezelési protokoll* is.

A vizsgálati *eredményekből* kiemelésre érdemes adatok:

14 vizsgálatból összesen 95 502 betegről gyűjtöttek adatokat. Közülük 3907 betegnél (4%) jelentkezett HF. A vizsgálatok átlagos időtartama 4,3 (2,3) év volt. A vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és eljárások 0,5%-os (SD: 0,33) HbA_{1c}-szint-csökkenést és 1,7 kg-os (SD: 2,8) testtömegcsökkenést eredményeztek. Összességében véve a vércukorszint-csökkentő szerek, illetve eljárások a jelenleg standardnak számító kezeléshez képest növelték a HF kockázatát (RR: 1,14, p = 0,041). A kockázatonövekedés mértéke eltérő volt az egyes eljárásoknál (p = 0,00021). A hatóanyagcsoportokat tekint-

ve PPAR-gamma-agonisták esetén volt a legnagyobb mértékű a kockázat (RR: 1,42) a HF kockázatának növekedését tekintve. Nem találtak összefüggést a HF kialakulása és a célértéken alapuló intenzifikált glycaemiás kontroll stratégiái (RR: 1,00), valamint az intenzív testtömegcsökkenés (RR: 0,80) között. A metaregressziós elemzés azt mutatta, hogy a vércukorszint-csökkentő szerek és eljárások mellett tapasztalt minden 1 kg-os testtömeg-növekedés 7,1%-os relatív kockázatonövekedéssel jár a HF kialakulását tekintve a jelenleg standardnak számító kezeléshez képest.

Következtetések: A standardnak számító kezeléssel összevetve a különböző vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel és eljárásokkal elért vércukorszint-csökkentés növelheti a HF kockázatát 2-es típusú diabeteses betegeknél. A hatás bizonyos hatóanyagcsoportoknál kifejezettebb, valamint összefüggést mutat más vizsgálati jellemzőkkel is (a betegek testtömegindexének növekedése és a vizsgálati idő hossza). Ezzel szemben az MI kockázatát mérsékelten csökkentik a különböző vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és eljárások. A klinikusoknak alaposan mérlegelni kell az ischaemiás eredetű vagy a hemodinamikai okból kialakuló CV-események előfordulását, amikor a különböző vércukorszint-csökkentő gyógyszerek és stratégiák közül kiválasztják a betegek számára megfelelőt.

Fischer Tamás dr.

Elmegyógyászat

Pszichiátriai betegségek a szabadságvesztés büntetésüket töltők körében: Egy országos vizsgálat Egyiptomban (Psychiatric disorders among prisoners: A national study in Egypt) El-Gilany, A., Khater, M., Goma, Z., et al. (Public Health, Faculty of Medicine, Mansura University, Mansura 35516, Egyiptom; e-mail: ahgilany@gmail.com): **East Asian Arch. Psychiatry**, 2016, 26(1), 30–38.

Nemzetközi adatok szerint a börtönökben a mentális problémákkal élők aránya növekszik, miközben a személyzet nem eléggé képzett ahhoz, hogy ezeket a problémákat felismerje. Egyiptomban hozzávetőlegesen 60 000 ember van börtönben, és a számuk egyre nő.

2013. március elseje és 2014. február 28. között 18 és 65 év közötti, legalább egyéves szabadságvesztés büntetésre elítelt fogvatartottakat vizsgáltak kérdőíves módszerrel. A politikai okból elítélteket és a külföldieket kizárták a vizsgálatból. A minta nagyságát különböző megfontolások (pontosság, megbízhatóság) alapján 1200-ban állapították meg, de a lehetséges lemorzsolódás miatt 10%-nyi pluszszeméllyel kalkuláltak. Így adódott az 1320 főből álló elvi minta, de végül is 1357 embert kértek fel a vizsgálatban való részvételre, és közülük 1350 teljes egészében teljesítette is az elvárásokat (99,5%-os válaszadási arány). Egyiptom 40 börtönéből 16-ot választottak ki úgy, hogy azok populációja a régiók teljes börtönpopulációjával arányos legyen. A börtönökben a résztvevőket random mintavételezéssel a börtönvezetés választotta ki. A kérdőívetek interjú keretében töltötték ki. A kérdőívek első része szociodemográfiai, börtönbeli elhelyezéssel kapcsolatos és kórtörténeti adatokra, illetve a kriminológiai előzményekre vonatkozó kérdésekből állt, míg a második rész a DSM-IV I. és II. tengelyeire vonatkozóan felépített strukturált klinikai interjú volt.

Átlagban 22%-osnak találták a pszichiátriai betegségek előfordulási arányát (éves prevalencia), de ez az arány különösen magas volt a börtönben nem dolgozók, a fiatalok és a rokonai által nem látogatott elítéltek között. A betegségprevalencia magas volt a kinti életben drogot használók, illetve pszichiátriai betegség miatt kezelték körében. Visszaesőknél a pszichiátriai betegség előfordulási aránya magasabb volt, mint az első ítéletesek körében, és minél többször került börtönbe az illető, annál nagyobb százalékban volt valamilyen pszichiátriai betegsége. A talált 22%-os érték kissé alacsonyabb, mint a más országokban észlelt prevalenciaérték.

A szerzők úgy értékelik, hogy a börtönbeli pszichiátriai betegségek előfordulásának számos oka van: korlátozott szabadság-kommunikáció-autonómia; droghaszárnál; a börtönök zsúfoltsága; ha a civil életben a pszichiátriai kezelésre kevés az erőforrás, akkor az elmebeteg kezelést híján könnyebben letartóztatják valamilyen betegségéből adódó normasértés miatt. (Ref.: *Az úgynevezett transzintitucionalizáció jelenségére, amikor is az elmebetegek a kórházak mellett nagyobb számban jelennek meg a börtönökben és a fogdáknak, az 1990-es években az Amerikai Egyesült Államokban figyelték fel.*) Emellett szociális, politikai, demográfiai és gazdasági hatások is befolyásoló tényezőként jelentkezhetnek. (Ref.: *A dolgozat erénye, hogy nem a zsidó-*

keresztény kultúrkörből szolgál adatokkal. A szakirodalmi adatok döntő része e kultúrkörből származik. Emiatt fontosak a vizsgálat eredményei, még akkor is, ha a minta reprezentativitásával kapcsolatban kételyek ébredhetnek. Ugyanakkor helyesen mutatnak rá a szerzők arra, hogy az okok sokrétűek.)

Kalapos Miklós Péter dr.

Kardiológia

A kardiorespiratorikus fittség jelentősége az aritmia-visszatérésben az elhízott, pitvarfibrillációval élő embereknél (Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study) Pathak, R. K., Elliott, A., Middeldorp, M. E., et al. (Levelező szerző: P. Sanders, Centre for Heart Rhythm Disorders, South Australian Health and Medical Research Institute, University of Adelaide and Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Ausztrália; e-mail: prash.sanders@adelaide.edu.au); *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, 66(9), 985–996.

A pitvarfibrilláció (PF) mintegy 33,5 millió embert érint világszerte, s ennek (egyik) háttere az elhízás, a fizikai aktivitás hiányával társulva. Az életmód-változtatás csökkenti a PF gyakoriságát [Abed, H. S., et al.: *JAMA*, 2013, 310(19), 2050–2060.]. A LEGACY tanulmány igazolta, hogy a progresszív fogyás dóziszfüggően növelte a PF-mentes időtartamokat [Pathak, R. K., et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, 65(20), 2159–2169.]. A kardiorespiratorikus fittség független rizikófaktor a szív-ér események és a halálozás elkerülésében [Kodama, S., et al.: *JAMA*, 2009, 301(19), 2024–2035.]. Inverz a kapcsolat a fizikai aktivitás és a PF fellépése között [Huxley, R. R., et al.: *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 2014, 7(4), 620–625.; Qureshi, W. T., et al.: *Circulation*, 2015, 131(21), 1827–1834.], de a fittségváltozás hatását a PF-visszatérésre eddig nem vizsgálták.

A nem permanens PF-fel bíró, nem szívelégtelen, infarktust nem elszenvedettek, egyéb kritériumoknak megfelelő betegek fittségfelmérése (Bruce-protokoll) után testsúlycsökkentő diétás programba (sok fehérje, kevés glykaemiás indexű étel, kaló-

riakontrollal) és irányított fizikai aktivitás programba kezdtek az AHA-útmutató szerint [Haskell, W. L., et al.: *Circulation*, 2007, 116(9), 1081–1093.]. A frekvencia-intenzitás, a tartam és a mozgás típusa az alacsony intenzitású heti 3 × 30 percről 200 percig emelkedett. Túl nagy testsúly és mozgatórendszeri korlátozottságok esetén aqua aerobik, felső végtaggal edzés, fizioterápia történt. A 220-életkor maximális pulzusszám 85%-át nem haladták meg.

A kiinduláskor mért MET szerint – nyugalmi anyagcsere hányszorosának elérésére képes a terhelés alatt – három csoportra osztották a résztvevőket. A St. James-módszer szerint számított „kellértékek” 85%-a alatti, a 85–100% és az e feletti három csoportját elemezték. („Kellérték MET = 14,7–[0,13 × kor] a nőknél, a férfiaknál a VASQ-módszerrel (MET-ek = 18–[0,15 × kor]). A súlyváltozást akkor tekintették számottevőnek, ha legalább elérte a 3%-ot, és szignifikánsnak akkor, ha legalább 10%-ot. Az aritmiát másik klinikán kezelték. Akinél a gyógyszer nem hatott, ablatiót ajánlottak fel, szükség esetén ezt ismételték. Egyhetes Holter alapján nyilatkoztak a PF-ről (legalább 30 s-nyi epizódok). Minden beteg antikoaguláns kezelést kapott, ha a CHADS2 1-nél magasabb volt. Évente echokardiográfia és rizikófaktor-szűrés történt. A legalább két évig kísért személyek adatait értékelték. A PF súlyossági fokát (terhét) az AF Severity Scale-lel (University of Toronto) mérték, amely a PF-fel kapcsolatos panaszok gyakoriságát, tartamát és súlyosságát veszi figyelembe. Az aritmiaklinika 1415 PF-es betegből 825-nek volt 27-nél magasabb BMI-je, róluk szól a közlemény, az átlag 47–48 hónapos kísérés tanulságai.

A fittség a kiinduláskor 99 betegnél alacsony (átlagosan 5,3 MET), 134-nél megfelelő (7,9 MET), 79-nél magas (8,8 MET) volt. Ablatio és gyógyszer nélkül PF-mentes maradt az átlagosan négyéves kísérés alatt az alacsony fittségűek 12, az adekvát fittségűek 35 és a magas fittségűek 66%-a. A PF-visszatérés az alacsony fittség, a súlycsökkenés hiánya és a balkamra-hypertrophia esetén volt nagyobb. Egy MET-nyivel magasabb fittség a kiinduláskor 13%-kal kisebb PF-visszatéréssel járt. Az alacsony fittségűeken a PF nélkülség 17%, a megfelelő fittségűeken 76 és a magas fittségűeken 84% volt. Az egyvariánsú faktorelemzésben a PF-visszatérés elősegítője az alacsony fittség, a fogyás hiánya és a dohányzás volt. A többvariációs analízisben az alacsony fittség versus magas fittség,

és a súlycsökkenés hiánya független előrejelző. A csekély (2 MET alatti) fittségnövekedést elérők a rizikószűrésben 39%-ban, a fittségüket sikeresen fejlesztők 83%-ban vettek részt. A 2 MET-nél többet fogyók 12 kg-ot adtak le, a súlyuk kevésbé fluktuált a kísérés évei során, a szisztolés vérnyomásuk 14 Hgmm-rel csökkent a 10 Hgmm-essel szemben, a vérnyomáscsökkentő szerekből kevesebbre volt szükség, a lipidszintek csak a 2 MET-nél többet fejlődött aerob kapacitásátú betegeken javultak. A diabetes 29 és 25%-ban szerepelt az előzményekben – a vizsgálat végén a fittséget jól javított csoportban a glikált hemoglobin 7% alatti szintje 12%-uknál, a kevésbé fitteknél 3%-ban volt észlelhető. A hsCPR csak a legjobban javult fittségűeken csökkent.

A szívmutatók közül a balpitvar-volumen nagyobb mértékben csökkent a 2 MET feletti fittségjavulást elérteknél, hasonló a bal kamra végdiasztolés volumenváltozása és az E/E.

A legalább 2 MET-et javult fittségűek 61%-a maradt PF-tünet nélkül, míg a fittségüket nem javítottak csupán 18%-a. A PF rekurálásának esélye a gyenge fittségűeknél HR 3,9, a súlyt nem veszítőknél 1,9, a kezdetben alacsony fittségűeknél 5,12, a cukorbetegyeknél 1,77. Minden MET 12%-os PF-csélyt jelentett.

Interakciót találtak a fittség és a súlyváltozás között, ezek egymást segítő faktorok. A mindkét faktorban legjobban fejlődők 95%-a maradt PF-mentes, a 10%-os súlyt veszítő, de 2 MET-et el nem érő fittségjavulásúknál ez 81%, a keveset fogyó, de fittséget javítókon 69%, a nem fogyottaknál, nem fittebbeknél 34% maradt PF-epizódok nélkül a 2–4 év során.

A túlsúlyos-kövér pitvarfibrillációs betegeknél a súlycsökkenés és a fittségemelés edzéssel szinergetikus hatású az aritmia megelőzésében és a visszatérések ritkításában.

Apor Péter dr.

Pulmonológia

Egy új inhalációs foszfodiészteráz-4-inhibitor (CHF6001) csökkenti az allergénprovokációra adott választ asthmás betegeken [A novel inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor (CHF6001) reduces the allergen challenge response in asthmatic patients] Singh, D.,

Leaker, B., Boyce, M., et al. (University of Manchester, Medicines Evaluation Unit, University Hospital of South Manchester Foundation Trust, Southmoor Road, Manchester, M23 9QZ, Egyesült Királyság; e-mail: dsingh@meu.org.uk): **Pulm. Pharmacol. Ther.**, 2016, 40, 1–6.

A perorális PDE-4- (foszfodiészteráz-4-) inhibitorok, mint a roflumilast, asthmában és COPD-ben gyulladáscsökkentő hatásúak és klinikai javulást érnek el. Használatukat a mellékhatások (gastrointestinalis panaszok, testsúlycsökkenés) korlátozzák. A CHF6001 erős és szelektív PDE-4-gátló, amely száraz por formájában inhalációban alkalmazandó. Az inhalációs bevétel, a kisfokú vízdékonyság és a kicsi orális biológiai felhasználhatóság miatt a szisztémás mellékhatásai kismértékűek.

A szerzők 36 atopiás asthmás betegen történt kettős vak, placebo-kontrollos, cross-over vizsgálatról számolnak be: 18–60 éves betegek voltak, megelőzően több mint egy éve már nem dohányoztak, az előző több mint hat hónapban inhalációs szteroidot nem használtak. FEV₁-értékük meghaladta a kell érték 70%-át. Házi poratka vagy pollen, illetve macskaszőr allergénre pozitív volt a bőrpróbájuk és ugyanezekre inhalációs provokációnál pozitív korai és késői reakciót mutattak. 400, illetve 1200 µg készítményt vagy placebót inhaláltak. A pollenallergiásokat pollenszezonon kívül vizsgálták. Az elsődleges végpont a kilencedik napi késői allergéninhalációs provokációra adott válasz volt, amelyet a FEV₁ százalékos változása görbe alatti területtel fejeztek ki. Másodlagos végpontok közé tartozott az abszolút értékbeli változás, a maximális csökkenés, a korai reakció gátlása, az allergénprovokáció utáni meta-

kolin-hiperreaktivitás változása, a provokáció után az indukált köpet gyulladásszejt- és mediátortartalmának változása.

Mindkét adag a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette az allergénprovokáció kiváltotta késői reakciót. A FEV₁ százalékos 4–10 óra közti súlyozott változásának görbe alatti területe 19,7, illetve 28,2%-kal lett kisebb. A két dózis közti eltérés nem szignifikáns. A kiinduláshoz képest a maximális FEV₁-csökkenés literben 20,3, illetve 29,9%-kal lett kisebb, mint a placebo mellett. A százalékos esés 15,6, illetve 22,9%-kal. A késői reakciót gyulladásszejtek, köztük eosinophileknek a hörgőkbe áramlása okozza. A provokáció utáni köpeteosinophil-szám a gyógyszer mellett kisebb volt, mint placebónál, bár nem érte el a statisztikai szignifikanciát.

A másodlagos végpontokra gyakorolt hatás eltérő volt. Az allergénprovokációra adott korai reakciót nem csökkentette. Ennek magyarázata az lehet, hogy a korai reakciót a hízósejtek degranulációja okozza, amelyet a PDE-4-gátlás nem befolyásol. Csak jelzett volt a hatás az allergénprovokáció után 24 órával történt metakolinprovokációra. Komolyabb mellékhatást nem észleltek, fejfájás fordult elő.

Egy korábbi vizsgálat azt mutatta, hogy asthma bronchialisban a tartós hatású béta-agonista plusz inhalációs szteroid plusz leukotriénantagonista kezeléshez roflumilast hozzáadása javítja az eredményt. Jelen vizsgálatban a betegek nem használtak inhalációs szteroidot, kiküszöbölendő, hogy annak gyulladásgátló hatása befolyásolja az eredményt. Másrészt a négy-öt hetes kimosási időszakokkal elválasztott kilencnapos kezelési periódusok is rövidek a szer tartós hatásosságának megítélésére. Ezek további vizsgálatokat igényelnek.

Nagy László Béla dr.

Szív- és érrendszeri betegségek

Statinadherencia: A nem kérdése? (Statin adherence: Does gender matter?) Goldstein, K. M., Zullig, L. L., Bastian, L. A., et al. (Center for Health Services Research in Primary Care, Durham Veterans Affairs Medical Center, 508 Fulton Street, Durham, NC, 27705, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: karen.goldstein@duke.edu): **Curr. Atheroscler. Rep.**, 2016, 18(11), 63.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatának emelkedése átlagosan 10 évvel korábban következik be férfiaknál, mint a nőknél. A koszorúér-betegség kockázata férfiaknál 45 éves kortól, a nőknél pedig 55 éves kortól párhuzamosan nő. A nőknél is fokozódik a cardiovascularis betegségek kockázata diabetes mellitus és dohányzás fennállása esetében, emellett azonban vannak úgynevezett nem specifikus cardiovascularis kockázati tényezők is, mint például a gestációs diabetes, a polycystás ovarium szindróma, a hormonkezelés (például orális fogamzásgátló, illetve menopauza kapcsán). A nőknél nagyobb arányú a myocardialis infarctus kapcsán kialakuló atípusos panaszok jelenléte, nagyobb arányú az e miatt bekövetkezett halálzási arány és a szövődmények (például vérzés, aritmiák) megjelenése is.

A statinszedés adherenciája a férfiakéhoz viszonyítva nőknél rosszabb. Ennek pontos oka nem ismert, de feltételezhető, hogy ebben a gyakoribb statinintolerancia és a kísérő betegségek, valamint az idősebb életkor is szerepet játszik.

Ábel Tatjana dr.

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.oopenart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.