

## Hepatológia

**Acetaminofen (APAP)-hepatotoxicitás: nincs-e itt az ideje, hogy az APAP megszűnjön? (Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity – Isn't it time for APAP to go away?)** Lee WM (UT Southwestern Medical Center at Dallas, 5959 Harry Hines Blvd. Ste 420, Dallas, TX 7539-8887, Egyesült Államok; e-mail: william.lee@utsouthwestern.edu): **J Hepatol.** 2017; 67: 1324–1331.

A szerző áttekintést ad az acetaminofen (N-acetil-p-aminofenol, APAP, paracetamol) hepatotoxicitásáról és azokról a törekvésekről, amelyeket a mérgezés előfordulásának csökkentését szolgáló intézkedések érdekében tettek az egészségügyi hatóságok. A paracetamol recept nélkül kapható láz- és fájdalomcsillapító szer, dózisdependes toxin, amely az Egyesült Államokban (USA) az akut májelégtelenség eseteinek 46%-ért, Európában 40–70%-ért felelős. A paracetamoltoxicitás okozta halálozás többszöröse az *összes gyógyszer* által okozott mortalitásnak. Európában 1966 óta jelentek meg az első közlések a fatális paracetamolmérgezésekről, és 1970-től lett Nagy-Britanniában (főleg fiatal nőkben) az öngyilkossági célból szedett leggyakoribb gyógyszer. Ebben az időben a 12–15 g paracetamol egyszeri dózisa 50%-os mortalitással járt. 1973-ban az USA-ban írták le a szer metabolizmusát, és javasolták először antidotumként az N-acetil-ciszteint.

A tengerentúlon a paracetamolt csak az 1980-as években kezdték elterjedten használni, miután ismert lett gyermekben az aszpirin okozta Reye-szindróma. Ekkor már köztudott lett, hogy nemcsak *öngyilkossági kísérlet*, hanem *terápiás alkalmazás kapcsán* is előfordulhat toxicitás, akár a megengedett (maximális napi 4000 mg) dózis alatt is, például alkoholiztában, malnutritióban vagy éhezőkben.

Az is kiderült, hogy különbség van a szándékos és a véletlen („unintentionalis”), iatrogén esetek lefolyásában. Az előbbiekben leginkább fiatalok, egyszeri dózisban bevett 12–50 g paracetammal szenvednek mérgezést, de gyakran 4–6 órán belül sürgősségi ellátásban antidotumot kapnak. (Az N-acetil-cisztein 12–18 órán belül adva általában kivédi a fatális májelégtelenséget.) Ezzel szemben a terápiás alkalmazás kapcsán a több napon át napi 6–10 g dózisban – a legtöbbször opioidokkal kombináltan – adott paraceta-

mol okoz toxicitást, például posztoperatív fájdalomcsillapítás vagy pancreatitis esetén. A mérgezés tünetei (hányinger, hányás, álmoság) csak több mint 12 órával később jelentkeznek, így késik a diagnózis és a mérgezés ellátása.

A paracetamol-túladagolás a gyógyszer elfogyasztása után 12–24 órával 3. zóna (centrolobularis) májnekrózist okoz (>10 000 IU GOT- és >4,0 INR-értékekkel), 70%-ban akut tubularis vesekárosodással is társulva, és többszervi elégtelenség vezethet halálhoz. A túlélőkben teljes gyógyulás követheti a mérgezést.

Egy *Lancet Editorial* már 1975-ben felvetette, hogy a *paracetamol helyettesítésére* lenne szükség a gyakori toxicitás miatt. Később annyi történt, hogy 1998-tól (!) Nagy-Britanniában a vény nélkül vásárolható szerhez csak 16 tablettás, a gyógyszerárban forgalmazotthoz 32 tablettás csomagolásban lehetett hozzájutni. Az USA-ban 2014 óta (!) a paracetamol/opiát kombinációkban a korábbi tablettánkénti 500–750 g helyett csak 325 g paracetamol szerepelhet, és a *dobozokon fel kell tüntetni, hogy a szer napi dózisa 4000 mg*, amely felett súlyos májkárosodás következhet be. Az USA-ban domináló maradt a nem szándékos intoxikáció, Európában pedig inkább az öngyilkossági kísérlettel és az ismételt szubtoxikus dózissal kapcsolatos mérgezés.

A paracetamolmérgezetek 1/3-a meghal vagy májtranszplantációt igényel. Az összes akut májelégtelenségben szenvedő beteg 36%-a kerül várólistára, a nemparacetamol-esetek 56%-a, a paracetamolmérgezetek 22%-a. A várólistára kerültek 36%-a kap májat, a nemparacetamol-betegek 74%-a. A paracetamolmérgezett betegek gyakran olyan súlyos állapotúak, hogy nem tudnak időben donorhoz jutni.

Ma, 42 évvel a *Lancet* javaslata után, minden maradt a régiben: a gyógyszer világszerte a leggyakrabban használt analgetikum. Amíg a szer ilyen sikeres, a szabályozással nem oldható meg a toxicitás problémája. Már három évtizede felvetődött: a mérgezések megelőzésére a paracetamolt az antidotummal együtt, például ciszteaminnal vagy metioninnal kombináltan kellene gyártani. Ennek költsége nagy lehet, nem is foglalkoztak vele. Jelenleg a legígéretesebb stratégia egy *teljesen új analgetikum fejlesztése lenne, amely hasonló sajátosságú, mint a paracetamol, de nem hepatotoxikus, nincs gastrointestinalis mellékhatása, mint az aszpirinnek, és nem okoz hányáscsökkentést, mint az opiátok*. Hasonló történet a barbiturátoké: az 1970-es években a rendkívül népszerű barbiturát túladagolá-

sa nagyszámú halálesettel járt. A benzodiazepinek megjelenésével a barbiturátok gyorsan eltűntek – a probléma megszűnt. Ilyen megoldásra lenne szükség a paracetamol esetén is?

*Ref.: A hazai irodalomban, a Hetilapban először Jákó és Arató hívta fel a figyelmet a paracetamol toxicitására, szemben a sokat szidalmazott amidazofénnel, amelyet (igazán nem is bizonyított?) toxicitása miatt kivontak a forgalomból (Orv Hetil. 1995; 136: 2121–2124). Később, pontosan 20 évvel ezelőtt a Hetilap szerkesztőségi közleménye is foglalkozott a kérdéssel (Orv Hetil. 1998; 139: 171–176), egyidejűleg Kádas és mtsai kazuistikájával (1998; 139: 189–191). Ebben a szerzők egy súlyosan alultáplált, több napig koplalt 16 éves fiú esetét ismertették, aki posztoperatív szakban 3 nap alatt összdózisban 3,5 g paracetamol adását követően hunyt el akut májelégtelenségben. Megelőzően még 1997-ben a Gyógyszereink c. lapban Nagy és Keszei számolt be fatális kimenetelű mérgezésről, öngyilkossági szándékból bevett 9 g paracetamol következtében. (Egy-egy hazai példa a iatrogén és a szándékos paracetamolmérgezésre). „Ismét a paracetamolról” címmel Hazai és mtsai a Hetilapban 2001-ben tárgyalták újra részletesen a kérdéskört (2001; 142: 345–349).*

*A helyzet azóta sem változott. Ma hazánkban több mint 20 a paracetamoltartalmú készítmények száma, többségük vény nélkül kapható, nap mint nap széles körben reklámozottak, köztük az 500–1000 mg-os tabletták... Valóban nem látszik a fény az alagút végén.*

*Pár Alajos dr.*

## Öregedésorvostan

**Idős férfiak és nők inaktivitással töltött ideje: nemzetközi egyetértés és kutatási elsőbbség (Sedentary time in older men and women: an international consensus statement and research priorities)** Dogra S, Ashe MC, Biddle SJK, et al. (Faculty of Health Sciences (Kinesiology), University of Ontario Institute of Technology, Oshawa L1H 7K4, Kanada; e-mail: shilpa.dogra@uoit.ca): **Br J Sports Med.** 2017; 51: 1526–1532.

A fizikai inaktivitással töltött idő – az alváson kívül – világszerte nő, napi tíz órát is kitesz, az időseknél akár többet, márpedig ezzel egy sor betegség, funkciózavar veszélye a sokszorosára nő, és a meglévő betegségek romlanak. Igen kevés idős teljesít

annyi fizikai aktivitást, amely elegendő lenne a csontozat, az izomzat megtartásához, a metabolikus rendellenességek ellensúlyozásához, a független életvitel fenntartásához. Mivel 2050-re kétmilliárdnál több idős ember él a Földön, a megoldás sürgető. Ezt a konszenzusnyilatkozatot négy kontinens öt országából 15 szakértő állította össze. A hatvanon felüliek ülve-fekve töltött ideje (sedentary time; „armchair people”) kevés mérési adatra támaszkodik – kérdőívek, elmondás számol be a szobában, a közlekedés során, a munkahelyen ülve eltöltött órákról.

A konszenzus a standard Delphi-módszer szerint, a PubMed-adatok feldolgozásával történt. Egyetértés van abban, hogy az önbevallással nyert adatok helyett objektív mérésekre van szükség, ezen belül is az alvás, a testhelyzet, a közben végzett (szellemi, fizikai?) aktivitás ismerete lenne szükséges. A kutatások az inaktivitás és a mortalitás, a kardiometabolikus betegségek között talált szoros kapcsolatot – főleg keresztmetszeti adatok alapján. A rákok, a tüdőbetegségek, a mentális zavarok előfordulása is kutatandó. A további geriátriai konzekvenciák a fizikai, a mentális egészség és a kognitív funkciók romlása, az incontinencia. Sokkal részletesebb információkat kell szerezni az önbevallásos időfelhasználásról. A „természetes öregedés” a fittségi próbákban csökkenő teljesítménnyel, a fizikai tevékenység során hosszabb pihenőidővel, a kognitív teljesítmények csökkenésével jár – mennyi tulajdonítható ezekből az inaktivitásnak? A fizikai inaktivitás melletti intenzív szellemi tevékenység milyen hatással jár? Kevés időt teljesíti a heti  $5 \times 30$  perc mérsékelt-közepes vagy legalább 75 perces intenzív testmozgásra tett javaslatot a fittség megőrzésére – ők a fizikai inaktivitás csökkentésével, aktivitáscsökkentéssel való megtörésével javíthatnak kilátásaikon. Az idősok kórházba fektetése az életet nem fenyegető betegségekkel is rontja életkilátásaikat.

Hét állítást fogalmaztak meg – C és D evidenciával –, amelyek az inaktivitással töltött idő és a testi-szellemi működések beszüntetését taglalják. Az „ülésidej” csökkenteni szánt beavatkozások egy része kontrollcsoport nélkül vagy fél évnél nem hosszabban követte a probandusokat. Az inaktív periódusok megszakítása aktivitással („exercise breaks”) hatásos lehet. Nem tudjuk, hogy a heti aktivitás növelése az

inaktivitások periódusok csökkenésével jár-e. A jövőben objektív mérési módszerekkel kell információkat szerezni e területen is az üléssel/fekvéssel töltött idő és a szellemi aktivitás kapcsolatáról, az inaktivitás megtörésének, „darabolásának” hatásáról, a környezet és a nemi hovatartozás befolyásáról.

*Apor Péter dr.*

## Tüdőgyógyászat

**Közlekedéssel szennyezett és közlekedésmentes területen történő gyaloglásra adott respirációs és cardiovascularis válasz 60 éves vagy idősebb krónikus tüdő- vagy szívbeteg és egészséges kontrollok részvételével: randomizált, kereszttezett vizsgálat (Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study.)** Sinharay R, Gong J, Barratt B, et al. (Levelező szerző: K. F. Chung, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London SW3 6LY, Egyesült Királyság; e-mail: f.chung@imperial.ac.uk); **Lancet** 2018; 391: 339–349.

A levegőszennyeződés a világ egyik legnagyobb környezeti károsító hatása. Hosszú távon mind egészséges nem dohányzóknak, mind COPD-s (krónikus obstruktív tüdőbetegség) betegeknek gyorsítja a légzésfunkció romlását, akut hatása pedig COPD-ben exacerbatio lehet. A szerzők randomizált, crossover vizsgálatot végeztek. 40 beteg COPD GOLD 2. stádiumú, 39 angiográfiával igazolt ischaemiás szívbeteg, 40 személy egészséges. Valamennyien 60 évesek vagy idősebbek, és a megelőző 12 hónapban nem dohányoztak. A betegek a beállított gyógyszereiket szedték, és stabil klinikai állapotban voltak. A két hely Londonban az Oxford Street – western end, ahol buszokra és taxikra korlátozott a forgalom, de ezek sokszor dízelmotorral rendelkeznek. A másik a Hyde Park gépjármű-

forgalom-mentes része. Random módon kezdtek egyik vagy másik helyen 11–13 óra között, átlag 5 km-t gyalogolva. A két gyaloglás között 3–8 hét szünet volt. A gyaloglás után hibrid elektromos autóval szállították őket a 3 km-re lévő kórházi laboratóriumba. A vizsgálati idő alatt mindkét helyen lemérték a levegőrészecske és ultrafinom részecske, az égéstermék és a nitrogén-dioxid koncentrációját. Ezek természetesen az Oxford Streeten jóval magasabbak voltak. A hőmérséklet és a levegőnedvesség nem tért el.

A szennyezett levegőn gyalogláskor a COPD-s betegek szignifikánsan gyakrabban köhögtek, mint a tiszta levegőn (rizikóhányados, RR 1,95), több köpetet ürítettek (RR 1,86), nagyobb mértékű volt a nehézlégzésük (RR 1,86) és a sípoló légzés (RR 4,00). Az ischaemiás szívbetegknél a köhögés volt intenzívebb (RR 4,13), míg az egészségeseknél nem jelentkeztek ilyen panaszok. Az impulzusoszcillometriával mért FEV<sub>1</sub> (forszírozott kilégzési másodperctérfigat) az egészségeseken a Hyde Parkban 1 órán belül 7,6%-kal nőtt, maximumát 5–6 óra között érte el, az Oxford Streeten lényegében nem változott. Hasonlóan viselkedett a forszírozott vitálkapacitás. A tiszta levegőn gyaloglás a beteg csoportokban is javította ezen paramétereket, de kisebb mértékben, mint az egészségeseken. A légúti ellenállás frekvencia-dependenciája, mely a kishörgő-obstrukcióra utal, egészségeseken és szívbetegeken nem változott, COPD-ben a szennyezett levegőn romlott. Az arteria carotis és femoralis között mért pulzushullám-terjedési sebesség, mely az artériafal rugalmasságának kifejezője, a szennyezett levegőn mindhárom csoportban megnyúlt. A COPD-s szennyezett levegőn mért légzésfunkció romlása szignifikánsan összefüggött a levegőszennyeződés mértékével.

Ismert, hogy egészséges fiatalokon az intenzív kerékpározás vagy futás kedvező cardiovascularis és légzési hatású, azonban nagy járműforgalmú helyeken végezve a légzésfunkciót rontja. A jelen vizsgálat szerint időseken a gyaloglás tiszta levegőn szintén kedvező akut hatású. Ez a kedvező hatás egészségeseken a szennyezett levegőn megszűnik, a betegek állapotára pedig rossz hatással van a szennyezett levegő.

*Nagy László Béla dr.*

## Az OH 2018/22. számában megjelent kvíz megoldásai:

1. D, 2. B, 3. A, 4. C, 5. B, 6. C, 7. C, 8. C, 9. C, 10. D

### Indoklások:

1. D) Gócon egy körülírt, mikroorganizmusokkal fertőzött területet értünk, amely nem feltétlenül okoz klinikai tüneteket. Az odontogén gócok közé tartoznak a- parodontalis gyulladásos elváltozások, extractiós seb, periapicalis elváltozás, fertőzött fogbél, retineált vagy impaktált fog, radix relictá, gyökértömött fog körül fennmaradt gyulladás.
2. B) A Framingham Study eredménye alapján a koleszterinnek fontos szerepe van az atherosclerosis kialakulásában. Az LDL-koleszterin-szint csökkentésének kedvező hatása van a cardiovascularis betegségek gyakoriságára. Az LDL-koleszterin-koncentráció csökkentésének célértéke nagy cardiovascularis kockázat esetén, ha a beteg kezdeti LDL-koleszterin-szintje 2,6–5,2 mmol/l között van, az 50%-os csökkentés.
3. A) Az emlőrák a leggyakoribb női daganatos betegség. 2012-ben világszerte 1,67 millió új esetet regisztráltak, ami az összes új daganatos betegség 25,1%-át adta.
4. C) A szédülés az egyik leggyakoribb, sokszor ijesztő tünet. A szédüléssel orvoshoz fordulók száma nagy. A vertigo egyéves prevalenciája 48,3%.
5. B) A cerebralis amyloid angiopathia a leggyakrabban a  $\beta$ -amyloid protein lerakódásával járó megbetegedés. Ritkábban a vénák falában is felhalmozódhat. Szisztémás amyloid depozíció nem társul hozzá.
6. C) A praeeclampsia súlyos anyai és magzati szövőd-ményekkel járó kórkép, amely a terhességek 3–8%-át érinti világszerte. A betegséget a terhesség 20. hete után jelentkező magas vérnyomás és proteinuria jellemzi.
7. C) Az anti-HCV-pozitivitás előfordulása 1,6%, ami 115 millió HCV-fertőzött egyént jelent. A HCV-viraemiások aránya 1,0%, ez 71 millió HCV-RNS-hordozónak felel meg.
8. C) A poststernotomiás sebfertőzés ritka, de súlyos szövődmény a medián sternotomián át végzett nyitott szív műtétek után. A Pairolero szerinti osztályozás a mély sternalis sebfertőzéseket osztályozza.
9. C) Az új típusú direkt orális antikoagulánsok közül az edoxabánt vizsgálták az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban. Az edoxabán az aktivált Xa-faktor direkt, reverzibilis gátlásán keresztül hat. Nem igényli az alvadási paraméterek monitorizálását.
10. D) A leggyakrabban vérvesztés, vashiány, nephroszindróma, lépeltávolítás, malignus betegség, autoimmun kórkép okozhat másodlagos thrombocytosist. Jelentős mértékű, 900–1000 G/l, vagy tartós, mérsékelt ( $>450$  G/l) thrombocytosis esetén vérvérző szervi betegség.

### Az OH-KVÍZ megfejtésével folyamatos orvos-továbbképzési pontokhoz juthat!

A Semmelweis Egyetem Továbbképző Központjának döntése értelmében az OH-KVÍZ megfejtésének beküldői folyamatos orvos-továbbképzési pontokat kapnak.

*Amennyiben a jó válaszok aránya meghaladja a 60%-ot, kvízenként 2, félévente maximum 12 továbbképzési pont kapható. Távolattal szerzett pontokból évente legfeljebb 20 pont számítható be [MK 2003/99. (VIII. 22.)].*

A 100%-osan helyes választ beküldők jutalma egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupon.

A megfejtések az *Orvosi Hetilap* szerkesztőségébe levelezőlapra és e-mailen küldhetők be.

A beküldött megfejtések értékelését, a helyes megfejtők nyilvántartását az *Orvosi Hetilap* szerkesztői végzik, s az adatokat továbbítják az egyetemeknek.

Ha kreditpontokat kíván gyűjteni, kérjük, adja meg pecsétszámát, szakterületét és munkahelyét is.

A helyes megoldást a következő havi feladvánnyal együtt, a nyertes nevét a következő havi második számunkban közöljük.

### A megfejtések beküldési határideje: 2018. július 17.

Beküldési cím: Akadémiai Kiadó Zrt., 1519 Budapest, Pf. 245, e-mail: edit.budai@akademiai.hu

## OH-KVÍZ – 2018/27. szám

Válassza ki az alábbi lehetőségek közül a megfelelőt!

- Melyik kórkép kialakulását hozták összefüggésbe a protonpumpagátlók hosszú távú alkalmazásával?  
A) *Clostridium difficile*-fertőzés.  
B) Időskori csonttörések.  
C) Közösségben szerzett pneumonia.  
D) Mindegyik.
- Melyik alkilálószer?  
A) 5-Fluorouracil.  
B) Metotrexát.  
C) Ciszplatin.  
D) Egyik sem.
- Hol a leggyakoribb a carcinosarcoma?  
A) Uterus.  
B) Vagina.  
C) Cervix.  
D) Ovarium.
- Izolált formában az intraabdominalis aneurysmák hány százaléka arteria iliaca aneurysma?  
A) 20%.  
B) 6–7%.  
C) 40%.  
D) 25%.
- Az új tüdőrákos betegek hány százaléka részesült kemoterápiában 2017-ben a Korányi Bulletin szerint?  
A) 23%.  
B) 51%.  
C) 67%.  
D) 11%.
- Hány százalékban ismeretlen az etiológia dilatativ cardiomyopathiában?  
A) 10%.  
B) 30%.  
C) 50%.  
D) 20%.
- Melyik NEM jellemző az appendixdiverticulitisre?  
A) Gyakran társul féregnyúlványtumorkhoz.  
B) A fájdalom kezdetben is jobb alhasi.  
C) Hiányzó egyéb emésztőszervi tünetek.  
D) Rövid, 24–48 h kórelőzmény.
- Melyik a leggyakoribb congenitalis vitium?  
A) Fallot-tetralógia.  
B) Aortastenosis.  
C) Pulmonalis stenosis.  
D) Ventricularis septumdefektus.
- Melyik NEM vízben oldható élelmirost-frakció?  
A) Pektinek.  
B) Oligoszacharidok.  
C) Inulin.  
D) Lignin.
- Hogyan alkalmazható a paracetamol?  
A) Per os.  
B) Intravénásan.  
C) Mindkettő.  
D) Egyik sem.

Az Orvosi Hetilap 2018, 159, 892. oldalán (22. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfjtés érkezett.

A beküldő: Dr. Somogyi Erzsébet (Miskolc).

A nyertesnek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.