



# HONVÉDORVOS

A MAGYAR HONVÉDSÉG  
EGÉSZSÉGÜGYI SZOLGÁLATA  
ÉS A  
MAGYAR KATONAI  
KATASZTRÓFAORVOSTANI  
TÁRSASÁG LAPJA

## **Szerkesztőbizottság**

*Elnök:*

Dr. Németh András

*Elnökhelyettes:*

Dr. Orgován György

*Főszerkesztő:*

Dr. Hideg János

*Tagok:*

Dr. Berky Mihály,

Dr. Faludi Gábor,

Dr. Fűrész József,

Dr. Grósz Andor,

Dr. Hetei Péter,

Dr. Horváth István,

Dr. Katona István,

Dr. Kovács Gábor,

Dr. Liptay László,

Dr. Rókusz László,

Dr. Schandl László

Dr. Svéd László,

Dr. Szilágyi Zsuzsanna,

Dr. Zsiros Lajos

**LXI. ÉVFOLYAM**

**2009/1-2.**



# HONVÉDORVOS

A MAGYAR HONVÉDSÉG  
EGÉSZSÉGÜGYI SZOLGÁLATA  
ÉS  
A MAGYAR KATONAI-KATASZTRÓFAORVOSTANI  
TÁRSASÁG LAPJA

LXI. ÉVFOLYAM  
2009/1-2.

*HONVÉDORVOS SZERKESZTŐSÉGE*

*Dr. Dávid Gábor, [Dr. Fiam Béla,] Dr. Breznayné F. Ilona  
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. vagy 1555 Budapest Pf.: 68.  
Telefon: 4651-800/713-12*

*Kiadja: MOHA Nyomdaipari és Kiadó Kft., 1047 Budapest, Tinódi u. 22. Tel.: 390-1029*

*Kiadásért felelős: Harkai István,  
Index: 25376 HU ISSN 0133-879X*

## TARTALOM

**Dr. habil. Grósz Andor o.ddtk., Ph.D.,**

**Dr. Tóth Erika,**

**Hornyik József őrgy.**

Vizuomotoros teljesítmény vizsgálata hypobarikus hypoxia első 15 percében . . . . .5

**Dr. Halmy Csaba o.alez.,**

**Dr. Pesthy Pál Csaba,**

**Dr. Nádai Zoltán,**

**Dr. Marczell Zsolt,**

**Dr. Szetei Katalin,**

**Dr. Juhász Zsuzsanna,**

**Dr. Szűcs András o.ezds.**

Katasztrófaterv javaslat égési katasztrófa felszámolására . . . . .15

**Dr. Pusztai Ágnes,**

**Dr. Bor Márta,**

**Dr. Schandl László o.ezds., Ph.D.**

Az akut porphyriák, diagnosztikájuk és differenciál-diagnosztikájuk jelentősége a hadművelleti területeken . . . . .22

**Dr. Galántai Rita Tünde Ph.D.,**

**Dr. Gachályi András ny. mk. ezds.**

Organofoszfát növényvédőszer hatása az immunrendszerre . . . . .27

**Dr. habil. Fűrész József o.ezds., D.Sc.,**

**Dr. Karvaly Gellért gy.szds., Ph.D.,**

**Dr. Lakner Géza**

Javaslatok a terápiás gyógyszer szint monitorozás gyakorlatának korszerűsítéséhez . . . . .38

**Dr. Papp István**

Katasztrófák felszámolásának egészségügyi vonatkozásairól

9 éves nemzetközi tapasztalatom tükrében . . . . .64

**Dr. Szűcs Endre,**

**Dr. Rókus László o.ezds., Ph.D.**

A Crush-szindróma patogenezise, ellátása, napjaink eredményeinek tükrében . . . . .74

**Ismertető a Személyi radiotoxikológiai-egységkészet (SZRK)**

gyógyszerkészítményeiről . . . . .86

**Állásfoglalás (OMFI) . . . . .89**

## CONTENTS

**Brig.Gen. habil. A. Grósz M.D.M.C., Ph.D,**

**Erika Tóth M.D.,**

**Maj. J. Hornyik**

Examination of visuomotor activity in the first 15 minutes of hypobaric hypoxia . . 5

**Lt.Col. Cs. Halmy M.D.M.C.,**

**P. Cs. Pesthy M.D.,**

**Z. Nádain M.D.,**

**Zs. Marczell M.D.,**

**Katalin Szetei M.D.,**

**Zsuzsanna Juhász M.D.,**

**Col. A. Szűcs M.D.M.C.**

Proposal for the elaboration of burns disaster plan . . . . .15

**Ágnes Pusztai M.D.,**

**Márta Bor M.D.,**

**Col. L. Schandl M.D.M.C., Ph.D.**

The importance of diagnosis and differential diagnosis  
of the acute porphyrias at the military fields. . . . .22

**Rita Tünde Galántai M.D., Ph.D.,**

**Col. (ret.) eng. A. Gachályi**

Effect of organophosphate pesticides on the immune system . . . . .27

**Col. med. habil J. Fűrész M.D.M.C., D.Sc.,**

**Capt. pharma. G. Karvaly Ph.D.,**

**G. Lakner M.D., Ms.C.**

Recommendations for improving the practice of  
therapeutic drug monitoring . . . . .38

**I. Papp M.D.**

Medical concerns of how to solve disasters from the point  
of international assistance . . . . .64

**E. Szűcs M.D.,**

**Col. L. Rókusz M.D.M.C., Ph.D.**

The update on the pathogenesis and management of the Crush-syndrome . . . . .74

**Abstracts . . . . .89**

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK Repülő- és Űrorvosi Tanszék\*  
MH Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ,  
Repülőorvosi, Egészségvizsgáló és Kutatóintézet

## Vizuomotoros teljesítmény vizsgálata hypobarikus hypoxia első 15 percében

Dr. habil. Grósz Andor\* orvos-dandártábornok, Ph.D.,  
Dr. Tóth Erika,  
Hornyik József őrnagy

*Kulcsszavak: hypobarikus hypoxia, vizuomotoros teljesítmény, koordinációs képesség*

Jelen munkánk során a barokamrában szimulált (5 500 méteres magasságnak megfelelő) hypobarikus hypoxiának, mint fizikai és élettani paraméterekkel jól kontrollálható fiziológiás stressznek a hatását vizsgáltuk egy pályakövetéses feladatban (két-kéz koordinációs teszt) mutatott teljesítmény mérésével. Célunk a hypoxia és a feladatvégzés okozta pszichés stressz komplex hatásaként jelentkező vizuomotoros teljesítményváltozás (sebesség, pontosság, koordinációs tényező) mérése volt.

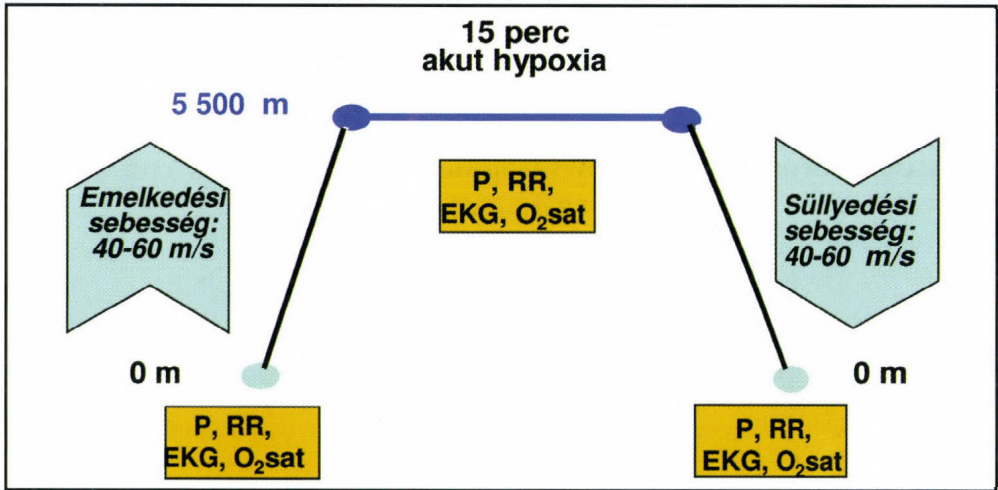
Eredményeink alapján azt állítjuk, hogy a pilóták a koordinációs képességük megtartására törekzenek, még extrém körülmények között is. A pontosságra való törekvés ennek csupán a mérhető mutatója. A fiziológiai paraméterek (pulzus, szaturációs index) alakulása az oxigénhiány okozta élettani és a teszt által kiváltott pszichés stressz együttes hatását tükrözi. A tesztben rosszul teljesítőknél a hypoxiás terhelés növekedésével szignifikáns romlást tapasztaltunk a monitorozott élettani paraméterek alakulásában. A jó teljesítményt nyújtóknál szignifikáns eltérés nem volt sem a pulzus, sem pedig a szaturációs index tekintetében.

Módszerünk alkalmas lehet arra, hogy az átlagosan is jó teljesítményű pilóták, vagy jelöltek közül kiválasszuk a kimagasló teljesítményre képeseket.

A(z) (űr)repülés és a (kozmosz) környezeti tényezők kombinált hatásainak problémája az űrbiológia, valamint a repülő- és űrorvostan egyik kulcskérdése [1].

Az utolsó tizenöt évben empirikus bizonyítékok támasztják alá, hogy a repülőszemélyzet mentális teljesítménye megbízhatóan monitorozható ismételt, rövid időtartamú

laboratóriumi feladatokkal, azok értékeit összehasonlítva a földön mért értékekkel. Az első adatok azt mutatták, hogy különösen a perceptuális-motoros funkció, amelyet nyomkövetéssel és a figyelmi funkció, amit ún. duál feladattal mértek, hasonlóképpen változhat úgy a rövid-, mint a hosszú távú (űr)repülések alatt. Ezért ezek a



1. ábra: 5 500 m-es barokamrai „felszállás” protokollja

tesztfeladatok érzékeny mutatóknak tűnnek a repülés során adódó teljesítményorientált problémák kapcsán. A bonyolult adatelemzéseken és kontroll összehasonlításon alapuló közelebbi vizsgálatok azt mutatják, hogy ezeket a hatásokat inkább nem-specifikus stresszhatások – amit az extrém munka és életkörülményekhez való adaptáció, mint terhelés – váltják ki. *Manzey* szerint: „annak a fontos kérdésnek/feladatnak szükséges felmerülnie a jövőbeni földi és űrben folytatott kutatásban, hogy sokkal tisztábban azonosítsuk a kritikus munkakövetelményeket, illetve feladat-jellemzőket, amelyek megfelelő mérésekkel teszik a



2. ábra: Tesztelés a hypobarikus kamrában

laboratóriumi teljesítmény-teszteket ahhoz, hogy a magasabb mentális funkciók romlásának érzékeny vizsgálati eszközei legyenek az űrben” [12].

A fenti gondolatok mentén mi a stressz hatását vizsgáltuk egy pályakövetéses feladatban mutatott teljesítmény mérésével. Magunk is természetesen adódó, jó gondolatnak tartjuk, hogy a repülés közben rövid ismételt tesztek segítségével figyeljük a pilóta mentális állapotának alakulását. Ebből adódóan jelen munka során célunk volt egy vagy több valóban alkalmas paramétert találni adatok gyűjtése céljából a repülőeszköz kabinjában dolgozó személy mentális állapotára vonatkozóan. Munkánkat arra a következtetésre alapoztuk, miszerint a központi idegrendszerben a különböző stresszorokra azonos típusú változások következnek be. Mindezek nem specifikusak, hanem a különböző patogén hatásokra, (elektromos, elektromágneses tér, égés, sugár- és kombinált trauma, hyper- vagy hypoxia stb.) jönnek létre [4, 6, 7, 14, 15]. Ez alapján a hypobarikus hypoxiát konkrét fizikai változókkal jól kézben tartható, és élettani paraméterekkel megfelelően ellenőrizhető fiziológiás stressznek tekintjük.

Különböző szerzők kísérleti eredményeik alapján eltérően vélekednek a személyzet repülés közbeni munkateljesítményéről. Fowler és mtsai szerint az információfeldolgozás lassulása egyike a hypoxia főbb hatásainak [9]. Novikov és mtsai szerint a hypoxiás tréning jelentős mértékben hozzájárul a szervezet funkcionális rezervjeinek szélesítéséhez, ami nagy szerepet játszik az extrém állapotok profilaxisában. Így például pozitív hatással van az operátorok követő és bonyolult szenzomotoros tevékenységének minőségére a repülőgépjaj hatása idején. A hypoxiás edzés után az operátorok által végrehajtott követésben csökken a hibaszám, és növekszik a vizuális analizátor áteresztő képessége [13].

Saját tapasztalataink szerint a hypoxia nem rontja a vizsgálati személyek viselkedési teljesítményét [3]. Ez az eredmény – bár elmentmond számos irodalmi adatnak [8,10] – nem meglepő, hiszen alanyaink erősen motivált, foglalkozásuknál fogva megküzdő stratégiát preferáló személyek, akik számára már az enyhe hypoxiás állapot sem volt újdonság. Kida és Imai kísérletében még a teljesen naiv önkéntesek egy része is képes volt fenntartani teljesítményét [11]. Cahoon eredményei pedig felhívják a figyelmet a motiváció lehetséges hatására [5].

A folyton változó technikai-technológiai környezet indokolttá teszi módszereink állandó fejlesztését, vizsgálati standardjaink folyamatos ellenőrzését. A repüléssel kapcsolatos pszichofiziológiai vizsgálatok terén tapasztalataink szerint túlkínálat mutatkozik. Aktuális kísérletsorozatunk e két szempontra is fontos válaszokat ad. Ezért célunk a fizioológias (hypobarikus hypoxia) és a nehezített feladatvégzésből adódó pszichés stressz tényező komplex hatásaként jelentkező vizuomotoros teljesítményváltozás

(sebesség, pontosság, koordinációs tényező) mérése volt.

### A vizsgálat alanyai

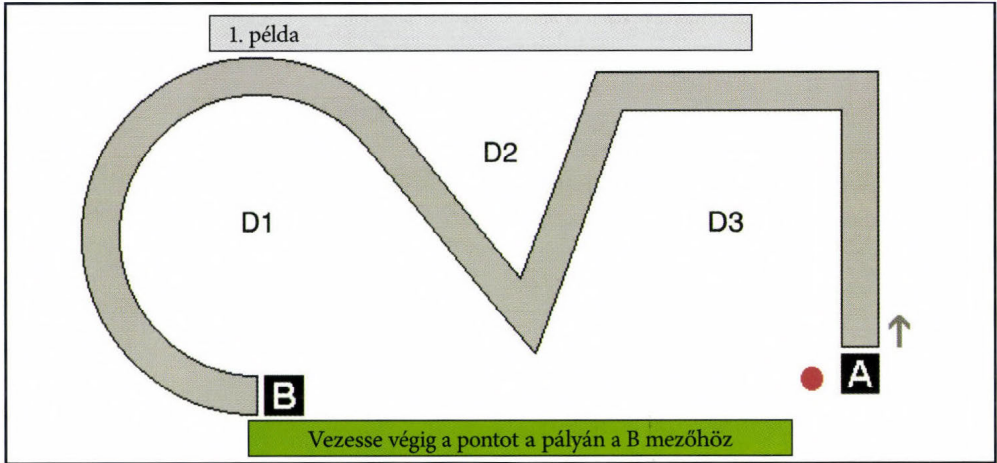
A vizsgálatokban 72 fő gyakorlatilag egészséges, emmetrop, mindkét oldalon minimum 1,0, binokulárisan 1,5 látóélességű, a vizsgálatra önként jelentkező 25–52 éves (32,5 átlagkorú,  $r=8,6$ ) férfi helikoptervezető vett részt.

Ebből 0 m-es magasságnak megfelelő körülmények között 24 fő kontrollként szerepelt (1. csoport). 24 személy a tesztet 5 500 m-es magasságnak megfelelő hypobarikus környezetben hajtotta végre a 15 perces hypoxiás terhelés 1-7 perc közötti (2. csoport), 24 fő pedig a hypoxiás terhelés 7-15 perces időintervallumában (3. csoport).

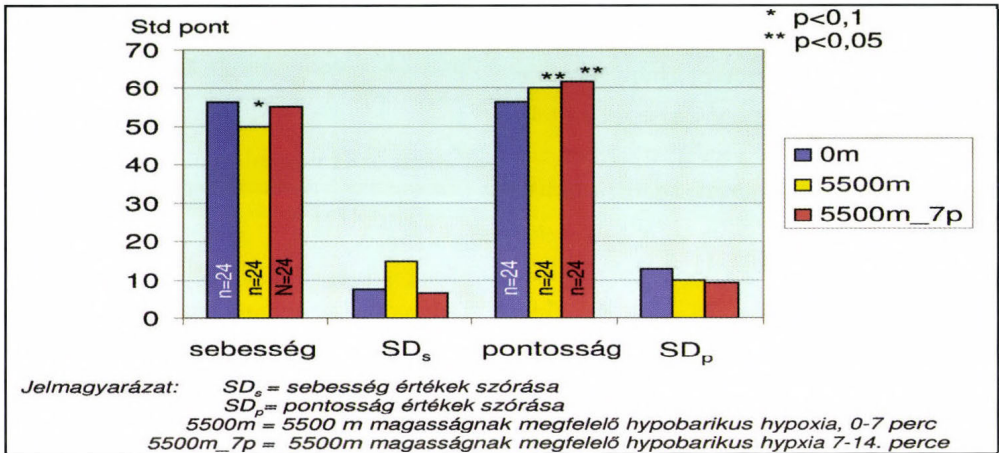
### Alkalmazott vizsgálati módszer

#### *Hypobarikus hypoxia*

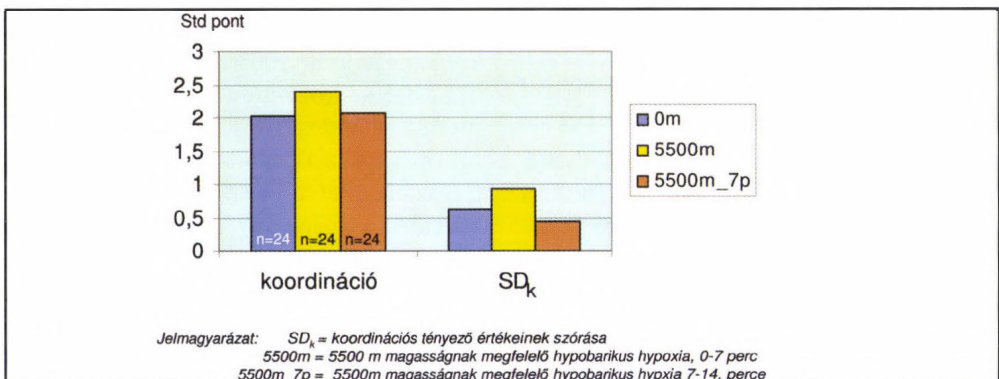
A kétkéz-koordinációs teszt végrehajtásakor a repülőgép-vezetők éves repülőorvosi bizottsági vizsgálata során alkalmazott ún. „5500 méteres barokamrai felszállási” protokollt követtük (1. ábra). A vizsgálati személyek mindenki számára azonos, rögzített kísérleti helyzetben, a tesztet egyenként, azonos napszakban (de. 8-9 óráig), elsőtétített barokamrában, ülő helyzetben végezték el. A monitor képernyője és a szem közötti távolság 120 cm volt (2. ábra). A vizsgálatra közvetlen orvosi felügyelet mellett, előzetes klinikai (belgyógyászati, fül-orr-gégészeti, neurológiai, szemészeti, fogászati), illetve pszichológiai vizsgálatot követően, a beleegyező nyilatkozat aláírása után került sor, a tesztelés alatti pulzus-, vérnyomás-, EKG- és  $O_2$ -szaturáció monitorozással. A kontrollcsoport tesztelési körülményei a hypobarikus hypoxia kivételével minden egyéb tekintetben az említett protokollt követték.



3. ábra: Két-kéz koordinációs teszt útvonala



4a. ábra: A sebesség és pontosság alakulása 0 és 5 500 méteren végzett tesztelés során



4b. ábra: A koordinációs tényező alakulása 0 és 5 500 méteren végzett tesztelés során

## Két-kéz koordinációs teszt

### A teszt struktúrája

A két-kéz koordinációs teszt a vizuális ingerekre adott motoros – finom mozgások – reakciók gyorsaságát, pontosságát és a tevékenység koordináltságát méri. A teszteljárás számítógépes változatát alkalmaztuk. Ez egyben lehetőséget biztosított számunkra a hagyományos módszerek esetén felvehető paramétereken túl egyéb fontos adatok rögzítésére is. A vizsgálati személynek szabályos piros pont alakú kurzort kell végigvezetnie egy a számítógép monitoron megjelenített, meghatározott pályán. A vizsgált a monitortól 1,20 m távolságban helyezkedett el (3. ábra). A pálya három részből áll: egy kezdeti L-alakú (D3), egy közbenső V-alakú (D2) és egy befejező körív alakú (D1) szakaszból. A feladat a D3-as szakasz elején elhelyezkedő „A” pontból kiindulva a lehető legrövidebb idő alatt, a legkevesebb hibával eljutni a D1 szakasz végén elhelyezkedő „B” pontba. A pálya mentén középen helyezkedik el az a képzeletbeli ideális tengely, amellyel párhuzamosan jobbra-balra a programból előre meghatározható módon egy hiba-toleráns sáv jelölhető ki. A sávból való kilépés hibának számít. Úgyszintén előre kiválasztható, hogy a kilépésre hangjelzés figyelmeztessen. A kurzort 2 db irányítótárcsával kell mozgatni. A jobboldali tárcsával csak függőleges, a baloldallal csak vízszintes irányban mozgatható a kurzor.

A vizsgálati személynek egy rövid ismertetést követően lehetősége van gyakorlásként kétszer teljesíteni a feladatot. A két próbát követő rövid, ismételt eligazítás után, ugyanazon pályát egymást követő 10 alkalommal kell teljesíteni. A teszt végrehajtásának átlagos időtartama 5-8 perc. A program által mért paraméterek közül jelen vizsgálatunkban az alábbiakat vettük figyelembe:

- teljes átlagidő (sec): a 10 próba alatt a pályán eltöltött idők átlaga,
- hibaszázalék: a 10 próba alatt a hibázással, ill. hibakorrekcióval eltöltött idő a teljes idő %-ában kifejezve,
- koordinációs tényező: a fokozódó koordinációs igénybevételt jelentő pályaszakaszok (D1, D2) teljesítési idejének összevetése a koordinációt nem igénylő pályaszakasszal (D3).

A koordinációs tényező kiszámításakor azt vesszük figyelembe, hogy a koordinációs képességet igénybe vevő szakaszok végrehajtásához a vizsgálati személynek mennyivel több időre van szüksége a kezdő szakaszhoz viszonyítva. A koordinációs tényező kiszámítása az alábbi képlettel történik:

$$CF = (D1+D2)/[(30/14) \times D3],$$

ahol a 30/14 az eltérő hosszúságokat kiegyenlítő tényező.

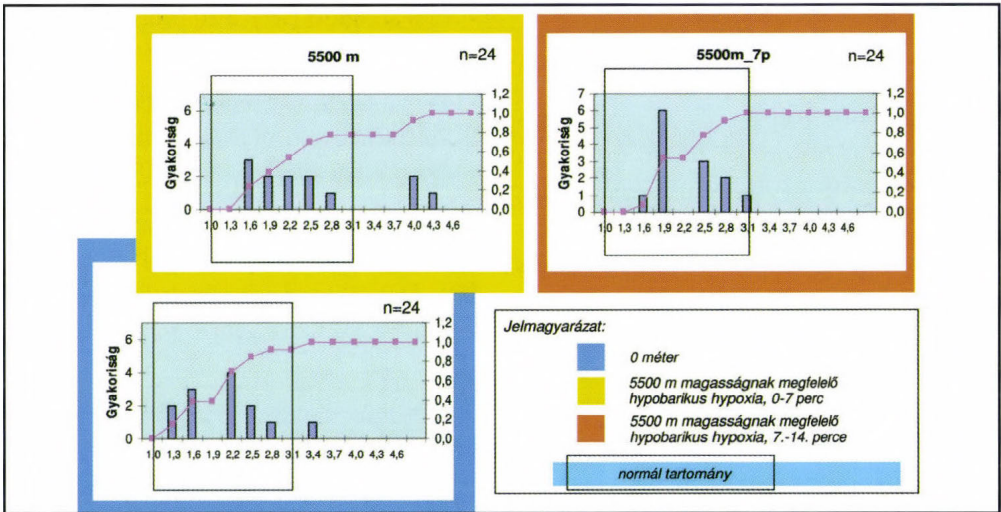
Az adatok feldolgozása SPSS 7.5 statisztikai, illetve a Viscovery SOMine SE v.3.0 adatbányászati program próbaváltozatával történt.

### Eredmények

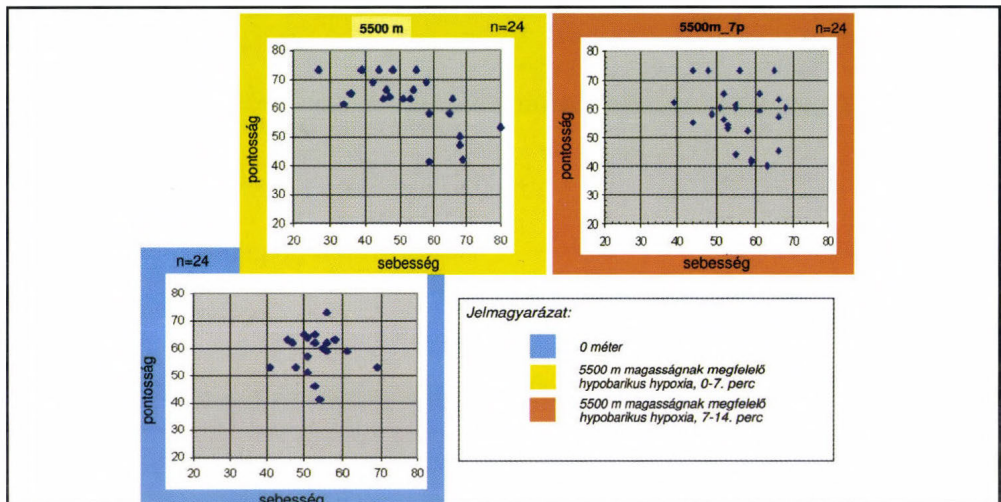
A két-kéz koordinációs teszt eredményeit – gyorsaság, pontosság, koordinációs tényező – vonatkozásában a 0 méteren (1. csoport), az 5500 m-es hypobarikus hypoxia első 7. percében (2. csoport), illetve 7-15. percében tesztelt (3. csoport) vizsgálati alanyoknál a 4a-4b, 5., 6. és 7. ábrán foglaltuk össze.

*Megállapítottuk, hogy:*

1. A tesztet mindenki eredményesen végrehajtotta. A vizsgálat időtartama alatt a monitorozott élettani paramétereket illetően a normál fiziológiás eltérésen kívüli, patológiai értéket nem észleltünk. A hypobarikus hypoxia szakában oxigén belelegeztetésére nem volt szükség.



5. ábra: Koordinációs tényező vizsgálati csoportokban tapasztalt elosztása



6. ábra: A sebesség és pontosság értékek vizsgálati csoportokban tapasztalt elosztása

2. A tesztelt személyek mindhárom csoportban a munkatevékenység sebességének rovására nagy pontosságra törekedtek. A paraméterek standard T pontokban kifejezett értékei tekintetében a magasabb érték számít jobbnak: a sebesség standard pontszámokban kifejezett értéke az 1. csoportban  $56,6 \pm 7,5$ , a 2. csoportban  $50,0 \pm 14,7$ , a 3. csoportban  $55,2 \pm 6,5$ , a pontosságé

az egyes csoportokban  $56,6 \pm 12,7$ ,  $60,2 \pm 9,8$ , illetve  $61,7 \pm 9,0$ . Az eltérés a sebességre nézve a 0 méteren és a hypobarikus hypoxia első 7 percében tesztelt csoport értékeit összevetve szignifikáns ( $p < 0,02$ ), a hypobarikus hypoxia 7-14. percében tesztelt csoport esetében pedig nem. Pontosság tekintetében mind a hypoxia első 7 percében, mind a 7-14. percében tesztelt csoport

szignifikánsan jobb teljesítményt mutat a 0 méteres kontrollhoz képest ( $p < 0,05$  ill.  $p < 0,02$ ) (4a. ábra).

3. A standard T pontértékek alapján a 0 méteres kontrollal összevetve a koordinációs képességben szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk egyik hypoxiában tesztelt csoport esetében sem (4b. ábra). Ez még nyilvánvalóbb, ha a koordinációs tényező értékeinek eloszlási gyakoriságát összevetjük a három csoportban (a koordinációs tényezőnek „elfogadási” tartománya van (sárga sáv): amennyiben a mért érték a teszt-értékelő program által meghatározott normál tartományba, azaz 1,0 és 3,0 közé esik, úgy a vizsgálati személyt jó koordinációs képességűnek tartjuk.) Mindhárom csoport esetén a vizsgálati alanyok több, mint 90%-a ebbe a tartományba esik (5. ábra).

4. Amennyiben az egyes vizsgálati alanyokra vonatkozó sebesség-pontosság értékek eloszlását tekintjük, úgy mind az 1., mind a 3. csoport statisztikusan egyöntetű képet mutat. A hypoxia első 7 percében tesztelt alanyok (2. csoport) jelentősen polarizálódnak e két paraméter vonatkozásában. A jó (gyors, pontos) teljesítmény helyett a rossz (kínosan pontos, de lassú, illetve gyors, pontatlan) teljesítmény irányába történik eltolódás (6. ábra).

5. A teszt végrehajtása során a folyamatosan monitorozott élettani paraméterek közül a vérnyomás és EKG vonatkozásában szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk.

A három, jellemzően eltérő teljesítményhez (gyors-pontos, lassú-pontos, gyors-pontatlan) tartozó pulzus és a szaturációs index alakulása szembeötlő különbséget mutat. (A logikailag adódó lassú-pontatlan csoport esetünkben nem fordulhat elő, mivel tesztünk alanyai aktív pilóták.) Jó teljesítményű egyénél az akut hypoxia kiváltotta

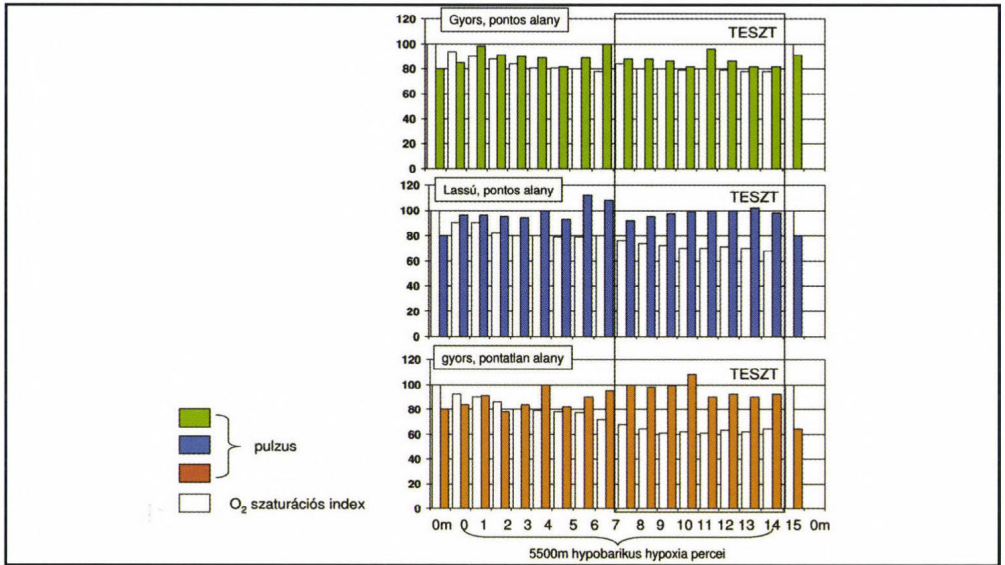
szaturációs index csökkenés és pulzusnövekedés (7. ábra) az elhúzódó hypoxia időszakára normalizálódik, a rossz teljesítményűnél ellenben tovább tart e paraméterek romlása.

### Megbeszélés

A pilóták repülés közbeni munkateljesítményéről eltérő irodalmi adatok jelentek meg (9, 13). Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a repülő-hajózók munkatevékenységében erőteljesen érvényesül a pontosságra törekvés, esetenként akár a munkatevékenység sebességének rovására is. Vizsgálatsorozatunkban kapott adataink ezt a tendenciát egyértelműen alátámasztják mind normál laboratóriumi (0m 760Hgmm), mind 5500 méteres hypobarikus hypoxiának megfelelő barokamrai körülmények között.

A két-kéz koordinációs teszttel számított koordinációs tényező nem mutat szignifikáns eltérést a különböző vizsgálati csoportokban. A fentiek alapján feltételezzük, hogy a pilóták normál és extrém helyzetben is mindenkor a koordinációs készségük megtartására törekednek, és az általunk eddigiekben tapasztalt, a pontosság irányába mutató tendencia ennek a törekvésnek az eredője.

Az adatok különböző vizsgálati csoportokban tapasztalt eloszlásából jól látható, hogy a hypoxia kezdeti fázisában a csoportokra normál körülmények között jellemző homogenitás (gyorsaság, pontosság, koordinációs tényező) megszűnik, a vizsgálati személyek paraméterei a szélső értékek irányába tolódnak, tehát az akut hypoxiás csoport erősen polarizálódik. Ekkor a teszt, mint feladat által kiváltott pszichés stressz hatásához hozzáadódik az akut hypoxia kiváltotta fiziológiás reakció. A hypoxia további, elhúzódó szakában (7-14. perc) a



7. ábra: A pulzus és a szaturációs index alakulása jellemzően eltérő teljesítményű alanyoknál

paraméterek eloszlása ismét nagyfokú homogenitást mutat. Ennek feltehetően az az oka, hogy a vizsgálati személyek számára biztosított 7 perc többnyire elegendő volt az adott szintű hypobarikus hypoxiához való alkalmazkodáshoz. Ezt a pulzus és a szaturációs index alakulása is alátámasztja. Adataink külön-külön, az egyes vizsgálati személyeket érintő értékelése azonban rávilágított arra, hogy esetenként figyelemreméltó különbségek tapasztalhatók. A pszichomotoros tevékenység értékelésekor a pontosság és gyorsaság tekintetében 4-féle lehetséges eredményt kaphatunk: gyors-pontos; lassú-pontos; gyors-pontatlan és lassú-pontatlan. Esetünkben – repülőgép vezetőkről lévén szó – a lassú-pontatlan egyének nyilvánvaló módon szóba sem jöhetnek, az ideális a gyors-pontos pszichomotoros teljesítmény.

Vizsgálati anyagunkban az ilyen teljesítményszinthez társuló fiziológiás paraméterek is jellemző eltérést mutattak. A jó teljesítményű alanyoknál az akut hypoxia

kiváltotta szaturációs indexcsökkenés és pulzusnövekedés az elhúzódó hypoxia időszakára normalizálódik, a rossz teljesítményűnél ellenben továbbtart e paraméterek romlása (7. ábra).

Ezzel a kor igényeinek megfelelően, az „alulszűrő” (a biztosan nem megfelelő teljesítményt nyújtókat kiejtő) kiválasztási gyakorlatot reményeink szerint a legmegfelelőbbek kiválasztására is alkalmas eljárások irányába tudjuk és kívánjuk elmozdítani.

Munkánk alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy - bármilyen erőteljes előzetes hipotézis is támasztaná alá a módszer és a konkrét agyi funkció kapcsolatát – nem elegendő egy-egy alkalmasnak tűnő teszt kiválasztása, hanem figyelmünket a meghatározott kísérleti/vizsgálati változók szintjére kell összpontosítani. Mindezt azért tesszük, mert irodalmi adatok [2] a kombinált stressz egyik elemeként annak pszichés tényezőjét, a feladathelyzetből adódó terhelést is megemlítik. Ezt elfogadva, mi

egy másik pszichés tényező szerepére kívánjuk felhívni a figyelmet. Amikor egy adott munkatevékenységre kiválasztunk valakit, a releváns funkcióiban mutatott teljesítményét vesszük figyelembe. A sok egyéb idevonatkozó tényező mellett a jó teljesítmény egyik forrása lehet az is, hogy az adott személynél/vizsgálati csoportnál a konkrét kognitív funkció valamilyen oknál fogva nagyobb fontosságú. Úgy véljük, hogy az űrben alkalmazni kívánt vizsgálati módszerek földi kifejlesztésekor e tényezőket hangsúlyozottan figyelembe kell venni. Például a trackingnél a koordináltság eltérő súllyal eshet latba, ha a fejlesztéskor az esetünkben könnyebben elérhető pilóták eredményeit vesszük alapul, hiszen a koordinált kormányozdulatoknak különösen kiemelt szerepe van akár helikopteren, akár merevszárnyú repülőgépeken.

### IRODALOM

- [1] *Antipov, V. V., Davidov, B. I.*: Kombinirovannoe gyejsztvie faktorov poljota. Koszmics. Izled., 1977, 15: 286-297.
- [2] *Antipov, V. V., Davidov, B. I., Usakov, I. B., Fedorov, V. P.*: Gyejsztvie faktorov koszmicseszko gopoljota na centralnuju nyervnuju szisztemu. Strukturno-funkcionalnűje aszpektű radiomodificirujusego vlijanyija. Nauka, Moscow. 1989. p.328.
- [3] *Balázs L., Czigler I., Karmos Gy., Grósz A., Szabó S., Tótká Zs.*: Frontális diszfunkcióra utaló eseményhez kötött agyi potenciálváltozások magassági hypoxiában. [Changes in cerebral event-related potentials referring to frontal disfunction in altitude hypoxia] Magyar Pszichológiai Szemle., 2000, 4: 501-516.
- [4] *Bogolenov, P. N.*: Ultrastruktura mozga pri gipokszi. Medicina, 1979, 168.
- [5] *Cahoon, R.L.*: Monitoring army radio-communications networks at high altitude. Perceptual & Motor Skills, 1973, 37: 471-476.
- [6] *Fedorov, V. P., Usakov, I. B.*: Reakcija centralnoj nyervnoj szisztemű na kratkovremennuju gipoksziyu In: Morfologicseszkie aszpektű giperbaricseskoj okszigenizacii. Voronezs, 1984, 133-137.
- [7] *Fedorov, V. P., Usakov, I. B., Kordenko, A. N.*: Strukturno-funkcionalnaja organizacia gematocencefalicseszko gobarriera Izv. AN USSR Ser. Biol., 1989, 1: 24-34.
- [8] *Fowler, B. et al.*: A reevaluation of the minimum altitude at which hypoxic performance decrements can be detected. Ergonomics, 1985, 28: 781-791.
- [9] *Fowler, B., A. E. Lindeis*: The effects of hypoxia on auditory reaction time and P300 latency. Aviation Space and Environmental Medicine, 1992, 63: 976-981.
- [10] *Fowler, B., J. Banner*: The slowing of visual processing by hypoxia. Ergonomics, 1993, 36: 727-735.
- [11] *Kida, M., A. Imai*: Cognitive performance and event-related brain potentials under simulated high altitude. Journal of Applied Physiology, 1993, 74: 1735-1741.
- [12] *Manzey, D.*: Monitoring of mental performance during spaceflight. Aviation Space and Environmental Medicine, 2000, 71: A74.
- [13] *Novikov, V. S., Goranchuk, V. V., Ivanov, A. O.*: Hypoxic Training. In: Correction of Functional States under Extreme Exposures. (Eds.: V. S. Novikov, Ye.B. Shustov, V.V. Goranchuk) Nauka, Sankt-Peterburg, 1998, p.335
- [14] *Tumanov, V. P., Malamud, M. D.*: Izmenenyia centralnoj nyervnoj szisztemű pri termicseszkoj, lucsevoj i kombinirovannoj travme. Kisinyov: Shtinjatza, 1977, 117.
- [15] *Usakov, I. V., V. V. Antipov, B. P. Fedorov, V. G. Gorlov*: Kombinirovannoe gyejsztvie faktorov koszmicseszko gopoljota. In: Cselovek v koszmosz (Eds.: V.V. Antipov, A.I. Grigoriev, C. L. Huntoon). Nauka, Moscow, 1997, p.306

**Brig.Gen., habil. A. Grósz M.D.M.C.,  
Ph.D.,  
Erika Tóth M.D,  
Maj. J. Hornyik**

**Examination of visuomotor activity in the first 15 minutes of hypobaric hypoxia**

For this study we considered hypobaric hypoxia (corresponding to an altitude of 5500 m) simulated in a pressure chamber as a well-controlled situation of physiological stress. The psychic stress caused by task solving was associated to this in our study. Our goal was to measure the change in visuomotor performance (speed, accuracy, co-ordination factor) generated as a complex effect of these two factors.

On the basis of our findings we assert that pilots aim at maintaining their co-ordination ability, even in extreme

circumstances. Their striving for accuracy is only a measurable result of this. The evolution of the physiological parameters (pulse rate, saturation index) reflects the combined effect of the hypoxia-related physiological stress and the test-related psychic stress. In poor performers of the test we found significant impairment with the increase of hypoxic load. Good performers showed no significant changes in terms of pulse rate or saturation index.

Our method may be suitable for selecting pilots or candidates with exceptional abilities from among those showing good average performance.

*Key-words: hypobaric hypoxia, visuomotor performance, co-ordination ability*

*Dr. habil. Grósz Andor o. ddtbk.,  
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.*

*HM Állami Egészségügyi Központ, Baleseti Sebészeti Osztály Plasztikai és Égési Sebészeti Részleg*

## **Katasztrófaterv javaslat égési katasztrófa felszámolására**

**Dr. Halmy Csaba orvosalezredes,**

**Dr. Pesthy Pál Csaba,**

**Dr. Náday Zoltán,**

**Dr. Marczell Zsolt,**

**Dr. Szetei Katalin,**

**Dr. Juhász Zsuzsanna,**

**Dr. Szűcs András orvosezredes**

*Kulcsszavak: tömeges sérülés, égési katasztrófa, katasztrófaterv*

**A fejlődő és fejlett országokban egyaránt a technikai fejlettség magában hordozza égési katasztrófák kialakulásának lehetőségét. Az égési katasztrófa olyan tömeges sérülést jelent, amelyben a sérülést szenvedők száma meghaladja az égési centrumok kapacitását, ellátási kompromisszum bevezetése szükséges és az ellátáshoz külső segítséget kell igénybe venni. A rendkívüli feladat megoldására tervszerűen szükséges felkészülni a megfelelő ellátó helyek kijelölésével, a szükséges logisztikai igények felmérésével és a feladatok koordinálásával. Szükségesnek látszik égési katasztrófaterv kialakítása, előírása és az edukáció megszervezése.**

Égési katasztrófának tekintjük azt a tömeges sérülést, ahol a súlyos égési sérülést szenvedők száma meghaladja az égési centrumok kapacitását, ellátási kompromisszum szükséges és az ellátáshoz külső segítséget kell igénybe venni [18]. Égési katasztrófa előfordulhat természeti katasztrófa, ipari, szállítási, raktározási balesetek, épülettűz, katonai tevékenység, bűncselekmény, vagy terrorizmus következtében. Katasztrófa sikeres felszámolása csak felkészülés, katasztrófa terv kidolgozása és követése esetén lehetséges.

Az Országos Egészségbiztosító Pénztár 2006. július 1. és 2008. június 30. között

ti adatai alapján Magyarországon égési sérülés miatt évente 18 000 sérültet látunk el járóbetegként és közel 2 000 kórházi felvétel történik. A korábbi adatokhoz képest ez jelentős csökkenést mutat [7]. Nem változott azonban a kiterjedt égési sérültek száma, évente 250-260 sérült szenved a testfelszín több mint 20%-ára kiterjedő sérülést, ezen belül 50 beteg szenved 50%-nál nagyobb kiterjedésű égést. A kórházi felvételt igénylő sérültek 63%-a 14 év feletti, 37%-a 14 év alatti. A mortalitás 4%, amely megfelel a nemzetközi adatoknak. A sérültek 77%-át égési centrumok látják el, amelyek a sporadikusan előforduló sérülések esetén

magas színvonalú ellátást nyújtanak, azonban tömeges sérülés esetére nem rendelkeznek megfelelő tartalékkal.

A kiterjedt égési sérülés a szervezetet érő lehetséges legnagyobb trauma, kezelése rendkívül összetett és költséges [5, 8]. Kis számú sérült ellátása is kimeríti az orvos-szakmai és pénzügyi lehetőségeket, ezért egy esetleges égési katasztrófa különleges feladatokat ró az egészségügyi rendszerre [3, 6, 13].

Néhány kiemelt égési katasztrófa feldolgozása megtalálható a szakirodalomban [2, 4, 10, 15]. Három eset ismertetése rámutat a szervezés jelentőségére.

### **Los Alfaquez-i katasztrófa**

1974. július 11-én Spanyolországban a kora délutáni órákban egy 45 m<sup>3</sup> propánt szállító kamion az N340-es úton egy falnak ütközött és felrobbant. Az út két oldalán elhelyezkedő kempinget néhány perc alatt lángtenger borította el. 102-en veszítették életüket a helyszínen. Nem volt sem katasztrófa terv, sem kiürítési terv, nem történt osztályozás, illetve helyszíni ellátás. A túlélőket random módon, személygépkocsikban szállították az északi irányban 190 km-re lévő Barcelonába, illetve a déli irányban 165 km-re lévő Valenciába. 150 elszállított sérült közül 108 halt meg, a Barcelonába szállított betegek 5%-a, a Valenciába szállítottak 58%-a. A meghökkentő különbség magyarázata, hogy a Barcelonába érkező sérültek útközben kisebb kórházakban folyadékterápiában, sokkalanításban részesültek. A déli irányba szállított sérültek azonban semmilyen folyadékterápiát nem kaptak. A Los Alfaquez-i katasztrófa szomorú tanulsága, hogy katasztrófa terv és felkészülés hiányában nem lehet eredményes a tömeges sérülés felszámolása [16].

### **Pope Air Force Base-i katasztrófa**

1994. március 23-án az Amerikai Légierő Észak-Karolinai támaszpontjához közeledő F-16D vadászgép egy C-130-as szállítógéppel ütközött 500 m magasságban, a kifutótól 250 m-re. A szállítógép sikeres kényszerleszállást hajtott végre, a személyzet megmenekült. Az F-16-os az ütközést követően irányíthatatlanná vált, a pilóták katapultáltak, a gép lezuhant és földet érve felrobbant. 1500 m-t csúszva nekiütközött egy indulásra kész C-141-es szállító gépnek, amelynek közelében 500 ejtőernyős várt a beszállásra. A katonákat elárasztotta a tűzsugár, a repeszek, valamint az F-16-os 500 darab felrobbant lőszerre. A helyszínen életét veszítette 10, 3 napon belül további 14 fő. 130 sérültet szállítottak fél órán belül a 155 ágyas helyi katonai kórházba, ahol két óra alatt elvégezték az osztályozást és a betegek felvételét. 30 sérültet intubáltak, 25 beteget helyeztek el intenzív ágyon, és az első 24 órában 16 betegen 38 műtétet végeztek. Ez a kimagasló teljesítmény annak volt köszönhető, hogy a kórházban létezett katasztrófa terv és a dolgozók évente kötelező gyakorlaton vettek részt. 4 és 9 óra múlva két égési munkacsoport érkezett. Szükség esetén kiegészítették a nekrotomiákat és módosították a folyadékterápiát. Másnap és az 5. napon 63 (köztük 11 lélegeztetett) sérültet szállítottak repülővel a Fort Sam Houston-i égési centrumba, 29 kevésbé súlyos sérült maradt a helyi kórházban és 51 beteget ambulánsan kezeltek tovább [12].

### **Vollendami szilveszter**

2001. január 1-jén 0 óra 20 perckor egy hollandiai tóparti szórakozóhelyen csillagszóró szikrájától kigyulladt a karácsony óta száradó díszlet. A teremben 400 fokos hőség keletkezett, a mennyezetről égő darabok hullottak a szórakozókra. Szerencsére a tűz

mindössze egy percig tartott és a helyszínen csak 10, később 4 személy vesztette életét, azonban a zárt tér miatt a 245 sérültből 96-an szenvedtek légúti égést. A környező kórházakban 233 sürgősségi ellátás és 182 felvétel történt, 112 esetben intenzív osztályra. Lélegeztetőgépek hiánya miatt reggel koordinációs centrumot hoztak létre. Két égési munkacsoport kiválasztotta a továbbszállítást igénylő sérülteket, míg a környező kórházakban és országokban felmérték a fogadókészséget. 78 beteget szállítottak további kórházba, köztük 24-et külföldre. A katasztrófa felszámolásában összesen 27 holland és 9 külföldi kórház vett részt [17].

Az égési katasztrófák összefoglaló irodalma is jelentős segítséget nyújthat katasztrófaterv készítéséhez. *Mackie és Koning* az 1970 és 1990 közötti 11 katasztrófa elemzése során szignifikáns különbséget talált a szabadtéren és zárt térben történt katasztrófák túlélőinek vonatkozásában. A szabadtéren történt tömeges sérülések esetében nagyobb a kiterjedt égést szenvedett túlélők aránya a helyszínen, mint zárt térben történt balesetknél. A kórházba felvett sérültek közt azonban nagyobb a halálozás aránya. Ennek magyarázata elsősorban abban keresendő, hogy a zárt térben történő katasztrófákra jellemző inhalációs sérülés, különösen a kiterjedt égési sérülésekkel kombinálva nagyobb arányban vezet helyszíni halálhoz [11].

*Wedler* összefoglalója szerint égési katasztrófa során azonnali halált a sérültek 30%-a, korai halált további 5%-a szenved. Égési centrumban történő kezelés súlyos égési sérülés miatt 5-10%-ban szükséges. Kórházi kezelés a sérültek egy ötödénél, ambuláns ellátás körülbelül a felénél indokolt [16].

*Barillo és Wolf* az Amerikai Egyesült Államokban 1900 és 2000 között előfor-

duló 73 jelentős tűzkatasztrófa vizsgálata alapján megállapították, hogy

- a sérültek nagy része a helyszínen, vagy 24 órán belül meghal,
- a túlélők nagy része ambuláns ellátást igényel,
- a relatív kis számú kórházi kezelés óriási megterhelést ró az ellátó kórházakra, esetleg egy ország vagy régió egészségügyi hálózatára,
- a katasztrófák száma kicsi és a gyakorisága, valamint a súlyossága az évek során csökken,
- a sérültek száma is csökken,
- tűzkatasztrófa esetén maximum 25-50 kórházi kezelést igénylő sérült várható,
- a nagyszámú ambuláns sérült fogadására a járóbetegellátást meg kell erősíteni [1].

A fenti adatok alapján az égési katasztrófatervnek összhangban kell lennie a mentőszolgálatok, a katasztrófavédelem, a kórházak, különösen az égési centrumokkal rendelkező kórházak, sürgősségi osztályok általános katasztrófavédelmi tervével. [3]

Az égési katasztrófa felszámolásában helyszíni és kórházi fázisokat különböztetünk meg.

### Helyszíni ellátás

Ha a sérültek, vagy nagy részük a helyszínen marad, kárhely felállítása szükséges. Elsődleges feladat a katasztrófa méretének meghatározása, a sérültszám hozzávetőleges megállapítása. Ennek birtokában lehet a szállítást és a kórházi ellátást tervezni, a fogadó intézményeket felkészíteni.

Szervezett elsődleges osztályozásra és ellátásra akkor van lehetőség, ha az egészségügyi személyzet érkezése megelőzi a túlélők spontán elvándorlását. Rendelkezésre álló szállítójárművek esetén a sérültek várható-

an random módon fognak a legközelebbi és ismertebb egészségügyi intézményekben ellátásért folyamodni. Ezekből a kórházakból célszerű a sérülteket (elsősegélynyújtás után) a központi ellátó helyre szállítani osztályozás és szükség esetén továbbirányítás céljából.

Optimális esetben az osztályozást tapasztalt égési szakember végzi, aki a kárhely felszámolása után a központi koordinátor szerepét láthatja el. A helyszíni osztályozás célja a kezelési és szállítási prioritás meghatározása. (*I. táblázat*) A súlyos sérültek szállítása elsőbbséget élvez, de az erre kijelölt intézménybe kell szállítani a járóbetegeket és a halottakat is. Vitális funkció károsodása, vagy annak veszélye esetén (piros kategória) szállítás előtt a sérült állapotát stabilizálni kell. A helyszíni ellátás légútbiztosítást, sokkalanítást, fájdalomcsillapítást, kötözést és kihűléstől való védelmet jelent. A primer osztályozás, ellátás, kiürítés szervezése, tervezése a mentőszolgálatok és a katasztrófavédelem feladata, égési katasztrófa esetén munkájukat égési munkacsoport segítheti. Az osztályozásnál figyelembe kell venni, hogy az égési sérült kezdetben megtévesztően panaszmentes lehet, az égési sokk, vagy a légúti égésből származó gégeödéma csak néhány óra múlva, a szervezet egészét károsító úgynevezett égésbetegség csak néhány nap múlva jelentkezik. Az osztályozást nem csak a panaszok, tünetek, paraméterek alapján kell végezni, hanem

elsődleges szempont a sérülés kiterjedése, illetve légúti égés gyanúja [14].

### Kórházi ellátás

Égési katasztrófa előfordulása esetén 3 lépcsős katasztrófa terv kidolgozása tűnik célszerűnek. A katasztrófaterv fokozatai a kórházi kezelést igénylő sérültek számától függően alkalmazhatók.

#### 1. lépcső

Az ellátás ebben a lépcsőben történik, ha a sérültek száma nem haladja meg az égési centrumok kapacitását (burn mass casualty incident) [18], Magyarországon ez körülbelül 25 súlyos sérült. A sérültek elosztása az égési centrumok kapacitása szerint történik függetlenül a baleset helyszínétől. (*II. táblázat*) 16 éves korig a sérültek ellátása a Bethesda Gyermekkorház Égési Osztályának irányításával tervezhető.

#### 2. lépcső

Az égési centrumok kapacitását meghaladó, de 50 esetenél nem több sérült ellátására javasolt az ellátás centralizálása Égési Katasztrófa Kórház létrehozásával. Ennek személyzete megerősítendő az égési centrumok orvosaival, szakdolgozóival. A nagyszámú ambuláns sérült kezelése, illetve a katasztrófa felszámolásának ideje alatt sporadikusan előforduló sérülések ellátása

Sürgősségi kategóriák		jellemző sérülés	kórházba szállítás	primer kezelés	szállítási prioritás	kíséret
piros	azonnali	kiterjedt égés, légúti égés	+	+	+	+
sárga	sürgős	végtag, nyak, törzs körkörös mély égése	+	-	+	-
zöld	ambuláns	nem kiterjedt égés	+	-	-	-
fekete	reménytelen, vagy halott	Baux index > 100	+	-	-	-

**I. táblázat:** Sérültek osztályozása égési katasztrófa esetén  
Baux index: életkor + kiterjedés a testfelszín százalékában

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház	7
Honvédelmi Minisztérium Állami Egészségügyi Központ	8
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sebészeti Klinika	4
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház	3
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr-és Nemikórtani Klinika	3

## II. táblázat: Égési sérültek lehetséges elosztása égési centrumok között

Kezelés	Elhelyezés	Sérülés kategóriája
Ambuláns ellátás	Ambuláns kórház	10% alatti égés
Obszerváció	Sürgősségi osztály	Arcégés
Általános kezelés	Sebészet	20% alatti mély égés, 10-20% közötti felületes égés, gáttájék égése
Szupportív kezelés	Égéssebészet	20-40% közötti égés
Intenzív terápia	Égési intenzív	Légúti égés, 40% feletti égés, kombinált sérülés

## III. táblázat: Égési sérültek osztályozása, irányítása sürgősségi osztályon

más centrum feladata lenne. Az égési centrumok egyéni, felépítésükhöz adaptált katasztrófatervet kell kidolgozzanak. Az Égési Katasztrófa Kórház megerősített, saját katasztrófaterve alapján működő sürgősségi osztályán az osztályozást égéssebész segítségével kell végezni. A sürgősségi ellátást követően a sérültek a sérülésük súlyosságától függően kerülnek elhelyezésre. Az osztályozás és elhelyezés szerinti csoportokat a *III. táblázat* mutatja.

A HM Állami Egészségügyi Központ látzik legalkalmasabbnak Égési Katasztrófa Kórház létrehozására adottságai, katasztrófavédelemben betöltött funkciója, felkészültsége, szállítási lehetőségei (helikopter leszálló), társszakták centralizált elhelyezése, műtőkapacitás, személyi feltételek alapján. A betegek intézetben belüli lehetséges elosztásának tervét mutatja a *IV. táblázat*. Az érintett osztályok kiürítése a kórházi katasztrófaterv szerint történik. Ebben az esetben ambuláns és háttér kórházként a Szent István kórház kerülne kijelölésre.

Az osztályokon belül a betegeket munkacsoportok között célszerű megosztani. Az

égési munkacsoport összetételét mutatja az *V. táblázat*. Egy munkacsoport 7-8 súlyos vagy 15 kevésbé súlyos sérülést szenvedett beteg kezeléséért felelős. A munkacsoportok számára önálló műtőt és kötözőt kell biztosítani. Munkaidejük lehetséges beosztása: hat óra műtőben, három óra kötözés, egy óra adminisztráció. Tekintettel arra, hogy ilyen munkabeosztás mellett osztályos munka elvégzésére nincs lehetőség, szükséges a munkacsoportot osztályos orvossal is kiegészíteni. Hasonlóképpen, a munkacsoport tagjai az ügyeleti szolgálatban sem tudnak részt venni. A rendkívül nagy mennyiségű anyagigény miatt optimális esetben munkacsoportonként egy anyagbeszerző is segíti a betegellátást. Mindezen túl, az eredményes kezelés feltevéle a megfelelő számú ápolószemélyzet biztosítása. Szükséges továbbá egy tapasztalt szakember kijelölése, aki a betegellátásban nem vesz részt, feladata a koordináció és kommunikáció ellátása.

### 3. lépcső

Több mint 50 súlyos sérült ellátása az összevont Égési Katasztrófa Kórház kialakításá-

	Sérültek száma	Égési munkacsoport
Intenzív osztály	20	3
Égési osztály	15	2
Sebészet	15	1

**IV. táblázat:** Sérültek elosztása katasztrófa kórházban

val sem lehetséges. Ilyen nagy számú sérült esetén az égési centrumokat és a Bethesda Gyermekkorházat Égési Katasztrófa Kórházzá kell alakítani. A felvételi kapacitásukat meghaladó sérülteket 10 főnyi csoportokban célszerű a katasztrófa felszámolásában segítő kórházakban elhelyezni, majd lehetőség szerint külföldi égési centrumokba szállítani. A nagyszámú ambuláns sérült számára ki kell alakítani a speciális járóbetegellátást a katasztrófa kórházak tehermentesítése céljából. A külföldre történő szállítás jogi, pénzügyi és technikai feltételeinek kidolgozása nélkül égési katasztrófa felszámolásában a katasztrófa mértékétől függő kompromisszumos ellátás bevezetése válik szükségessé.

A katasztrófatervezés részeként célszerű az algoritmusok kidolgozása és a személyi feltételek meghatározása mellett a kezeléshez szükséges tárgyi feltételek számba vétele, tervezése is. Mind jelentősége, mind költsége miatt kiemelőtétel az infúziók, albumin, vér, kötszer, ezüstszulfadiazin kenőcs, ideiglenes bőrpótlók (xenograft, allograft, Integra), antibiotikumok, dermatómok, bőrhálósítók, lélegeztetőgépek, monitorok, fluidizációs ágyak. A katasztrófa felszámolásában résztvevő kórházakban indokolt egyszerűsített, katasztrófa körülményekhez adaptált informatikai program kialakítása, amely alkalmas a rövid idő alatt beérkező, esetleg személyazonossággal nem rendelkező sérült azonosítására és a sürgősségi vizsgálatok, beavatkozások dokumentálására.

3 sebész	2 műtősség
1 aneszteziológus	1 adminisztrátor
1 osztályos orvos	1 anyagbeszerző
2 műtősnő	

**V. táblázat:** Égési munkacsoport tagjai

A katasztrófatervezés nem lehet idealizált. Kidolgozása során mind a helyi, mind az országos feltételeket figyelembe kell venni. Az égési centrumokban, osztályokon jelenleg a rutinműködéshez szükséges minimálfeltételek sem biztosítottak, mind a személyi, mind a tárgyi feltételek súlyos hiányosságokat mutatnak. Amennyiben nem történik jelentős változás, az égési centrumok jelenlegi fogadóképességét (nem több mint 2-3 súlyos sérült) meghaladó sérült szám esetére külföldi égési centrumokba történő szállításra kell felkészülnünk, megfelelő tervezés alapján.

További feladatokat képez a katasztrófavédelmi terv kidolgozása után annak ismertetése, valamint a személyre lebontott feladatok rendszerszerű, részletes oktatása. A technikai fejlettség jelenlegi fokán égési katasztrófa bekövetkezését teljes biztonsággal nem zárhatjuk ki. A váratlan helyzetben szükséges teendők tervezése és előkészítése viszont alapvető fontosságú feladatnak látszik.

## IRODALOM

- [1] Barillo, D. J., Wolf, S.: Planning for burn disasters: lessons learned from one hundred years of history. *J. Burn. Care Res.*, 2006, 27: 622-634.
- [2] Wei, M., Zhao-Fan, W., Hong-Tai, X., T., Shi-Hui, Z., Yu, W., Guang-yi, W., Da-sheng, C., Shi-chu, X.: Mass chemical burn casualty: emergency management of 118 patients with alkali burn during a Matsa typhoon attack in Shanghai, China in 2005. *Burns*, 2007, 33: 565-571.

- [3] Carley, S., Mackaway-Jones, K., Randic, Dunn, K.: Planning for major burns incidents by implementing an accelerated Delphi technique. *Burns*, 2002, 28: 413-418.
- [4.] Cassuto, J., Tarnow, P.: The discotheque fire in Gothenburg 1998. A tragedy among teenagers. *Burns*, 2003, 29: 405-416.
- [5] Eldad, A., Stem, Z., Sover, H., Neuman, R., Ben Meir, P., Wexler, MR.: The cost of an extensive burn survival. *Burns*, 1993, 19: 235-238.
- [6] Greenwood, J.E., Pearce, A.P.: Burns assessment team as part of burn disaster response. *Prehosp. Disast. Med.*, 2006, 21: 45-52.
- [7] Halmy Cs., Pesthy P., Nádai Z. Juhász Zs., Marczell Zs., Szetei K., Szűcs A.: Az égési sokk patomechanizmusa és kezelése. *Honvéderorvos*, 2007, 59: 130-134.
- [8] Halmy, Cs., Szűcs, A., Karátsonyi, A.: Az égési sérültellátás finanszírozási problémái. *Honvéderorvos*, 1997, 49: 130-134.
- [9] Harington, D. T., Biffi, F. L., Cioffi, W. G.: The Station nightclub fire. *J. Burn. Care Rehabil.*, 2005, 26: 141-143.
- [10] Kennedy, P. J., Haertsch, P. A., Maitz, P. K.: The Bali burn disaster: implications and lessons learned. *J. Burn. Care Rehabil.*, 2005, 26: 125-131.
- [11] Mackie, D. P., Koning, H. M.: Fate of mass burn casualties: implications for disaster planning. *Burns.*, 1990, 16: 203-206.
- [12] Mazingo, D. W., Barillo, D. J., Holcomb, J. B.: The Pope Airforce Base aircraft crash and burn disaster. *J. Burn. Care Rehabil.*, 2005, 26: 132-140.
- [13] Novák J. (szerk.): Égési sérülések ellátása katasztrófa körülmények között. Zrínyi Katonai Kiadó, Budapest, 1982.
- [14] Randic, L., Carley, S., Mackaway-Jones, K., Dunn, K.: Planning for major burns incidents in the UK using an accelerated Delphi technique. *Burns*, 2002, 28: 405-412.
- [15] Tarnow, P., Gwalli, F., Cassuto, J.: Fire disaster in Gothenburg 1998 – surgical treatment of burns. *Burns*, 2003, 29: 417-421.
- [16] Wedler, W., Künzi, W., Bürgi, U., Meyer, W.E.: Care of burns victims in Europe. *Burns*, 2006, 32: 663-668.
- [17] Welling, L., van Harten, S. M., Patka, P., Bierens, J. J. L. M., Boers, M., Luitse, J. S. K., Mackie, D. P., Trouwborst, A., Gouma, D. J., Kreis, R. W.: The café fire on New Year's Eve in Volendam, the Netherlands: description of events. *Burns*, 1999, 25: 152-157.
- [18] Yurt, R. W., Lazar, E. J., Leahy, N. E., Cagliuso, N. V., Rabbitts, A. C., Akkapeddi, V., Cooper, A., Dajer, A., Delaney, J., Mineo, F. P., Silber, S. H., Soloff, L., Magbitang, K., Mazingo, D.: Burn disaster response planning: an urban regions approach. *J. Burn., Care Res.*, 2008, 29: 158-165.

**It.Col. Cs. Halmy M.D.M.C.,  
P. Cs. Pesthy M.D.,  
Z. Nádai M.D.,  
Zs. Marczell M.D.,  
Katalin Szetei M.D.,  
Zsuzsanna Juhász M.D.,  
Col. A. Szűcs M.D.M.C.**

### **Proposal for the elaboration of a burn disaster plan**

Technical advances carry the risk of burn catastrophe in both developing and developed countries. The burn catastrophe is a mass injury situation, where the number of injured exceeds the capacity of individual burn centers. A treatment compromise and outside help are necessary for the treatment of the victims. Preplanning is necessary in order to resolve such an extraordinary task, by identifying the appropriate treatment centers, determining the required logistics needs, and the coordination of the necessary tasks. Establishment and implementation of burn catastrophe plan, as well as the coordination of education is considered necessary.

*Key-words: mass casualty, burn disaster, burn disaster plan*

*Dr. Halmy Csaba o.alez.  
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.*

## **Az akut porphyriák, diagnosztikájuk és differenciáldiagnosztikájuk jelentősége a hadműveleti területeken**

**Dr. Pusztai Ágnes,  
Dr. Bor Márta,  
Dr. Schandl László orvosezredes, Ph.D.**

*Kulcsszavak: akut porphyriák, patomechanizmus, diagnosztika, differenciál-diagnosztika*

A porphyriák a hem bioszintézisben résztvevő enzimek csökkent működése következtében kialakuló anyagcserezavarok. Osztályozásuk többféleképpen lehetséges, gyakorlati szempontból akut és nem akut porphyriákra oszthatók. Az akut porphyriák öröklődése autoszom domináns vagy autoszom recesszív módon történik. A klinikai tünetek mindegyik akut porphyria esetében hasonlóak és egyaránt érintett az autonóm, a perifériás és a központi idegrendszer. A betegség diagnosztizálása, differenciáldiagnosztikája és kezelése arra alkalmas központokban történik. Differenciál-diagnosztikai szempontból azok a nehézfémek és szerves vegyületek által okozott mérgezések jelentősek, amelyek a hem bioszintézis enzimjeinek indukcióján vagy gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. A hadműveletek során elszennvedett szerves vegyületek és nehézfémek okozta intoxikációk, a fokozott stressz és extrém fizikai terhelés, mint további exogén indukáló tényezők tünetmentes, korábban nem diagnosztizált esetekben akut fázis kialakulását provokálhatják, ami a kiképzett katonák harci értékének csökkenését eredményezi.

A porphyriák a hem bioszintézis öröklődő anyagcserezavarai. A bioszintézisben szereplő enzimek csökkent működésének következtében alakulnak ki, amelyet a porphyrin előanyagok és porphyrinek fel-  
szaporodása és megnövekedett kiválasztása jellemez.

A hem esszenciális alkotóeleme a sejtekben található hemoproteineknek, többek között a hemoglobinnak, myoglobinnak, a

gyógyszer metabolizmusban szerepet játszó cytochrom P450 enzimrendszernek.

Az emberi szervezetben glicinből és szukcinil CoA-ból nyolc enzimatis lépésen keresztül szintetizálódik (*I. táblázat*).

A szintézis első enzimét ( $\delta$ -aminolevulinsav szintetáz (ALA-S), kivéve a többi enzim esetében öröklődhet a csökkent aktivitás. Attól függően, hogy mely enzim aktivitása csökkent, különböztetjük meg a porphyriákat.

**Hem bioszintézis:**

Glicin + szukcinil CoA  
 ↓  $\delta$ -aminolevulinsav szintetáz (ALAS)  
 $\delta$ -aminolevulinsav  
 ↓  $\delta$ -aminolevulinsav dehidratáz (ALA DH)  
 Porphobilinogén  
 ↓ Porphobilinogen deamináz (PBGD)  
 Hydroximetilbilán  
 ↓ Uroporphirinogén III szintetáz (UROS)  
 Uroporphyrinogén III  
 ↓ Uroporphyrinogen dekarboxiláz (UROD)  
 Coproporphyrinogén III  
 ↓ Coproporphyrinogen oxidáz (CPOX)  
 Protoporphyrinogén IX  
 ↓ Protoporphyrinogen oxidáz (PPOX)  
 Protoporphyrin IX  
 Fe 2+ ↓ Ferrokataláz ( FECH)

**Porphyria fajták:****ALA DH defekt porphyria (ADP)****Acut intermittens porphyria (AIP)**

Congenitalis erythropoeticus porphyria(CEP)

Porphyria cutanea tarda (PCT)

**Hereditaer coproporphyria (HCP)****Variegata porphyria (VP)**

Erythropoeticus protoporphyria (EPP)

**I. táblázat**

Az öröklődés általában autoszom domináns, kivéve a  $\delta$ -aminolevulinsav dehidratáz defekt porphyriát (ADP) és a congenitalis erythropoeticus porphyriát (CEP), amelyek autoszom recesszív módon öröklődnek. Porphyria cutanea tardában (PCT) az uroporphyrinogen dekarboxiláz enzim (UROD) aktivitásának csökkenése lehet öröklődő (familiaris PCT) vagy szerzett (sporadikus PCT) [2].

A porphyriákat többféleképpen osztályozhatjuk. Gyakorlati szempontból a legcélravezetőbb és jelenleg a legáltalánosabban használt felosztás a klinikai tüneteken és kezelési stratégiákon alapul [7].

Ezek alapján akut és nem akut porphyriákat különböztetünk meg. Az akut porphyriák közé az ALA DH defekt porphyria, az acut intermittens porphyria, variegata porphyria, hereditaer coproporphyria tartozik. Az ALA DH defekt porphyria – amely autoszom recesszív öröklődésű – irodalmi ritkaság, a világban eddig tíz esetet ismertettek [3].

Mivel a betegség felismerése nehéz és a diagnosztika speciális laboratóriumi háttérrel

nyel, a világ számos országában porphyria központok alakultak [1]. A nemzeti központok feladata a konzultáció, a porphyriák diagnosztikája, differenciáldiagnosztikája, az akut állapot megelőzése és kezelése. A porphyria referencia laborok vagy a központokban vagy velük szoros kapcsolatban működnek.

Az akut porphyriák között az AIP a leggyakoribb Európában (1-2:100 000) és az USA-ban (5-10:100 000). Prevalenciája országonként változó, Franciaországban 6:10 000, Finnországban 3:100 000, Svédországban 1:10 000, (Észak Svédországban 1:1000) [6]. Gyakoriságban a variegata porphyria és végül a hereditaer coproporphyria követi.

A betegség klinikailag endogén vagy exogén indukáló tényezők hatására manifesztálódik. Endogén indukáló tényezők a pubertas, a praemenstruum, graviditás. Exogének bizonyos vegyszerek, nehézfémek, éhezés, infekciók, extrém fizikai megterhelés, dohányzás és számos gyógyszer. Hadászati szempontból elsősorban a vegyszerek és nehézfémek bírnak jelentőséggel.

A klinikai kép lényegében mind a négy akut porphyria fajtánál azonos. Egyaránt érintett az autonóm, a perifériás és a központi idegrendszer is.

Az akut hasi és cardiovascularis tünetek autonóm neuropathia következményei. A hasi fájdalom a leggyakoribb és általában a legelső tünet. Akut fázisban a hányás, hányinger, obstipáció, ileus, hipertónia, tachycardia, hyponatremia szintén nagyon gyakori klinikai jel és laboratóriumi eltérés. Központi idegrendszeri tünetek, hullámzó tudatállapot, akut pszichózis, fóbiák, depresszió, szomnolencia, epilepszia az esetek jelentős részében fennáll. Az indukáló tényezők eliminálása nélkül hosszan fennálló akut fázisban a motoros neuropátia következtében végtagparézisek, súlyos esetben tetraplégia alakul ki, az agyidegek érintettsége bulbarparalízist, légzési elégtelenséget, halált okoz [6]. A HCP és VP esetében a neurovisceralis tünetek mellett bőrtünetek is jelentkezhetnek az esetek 30-40 %-ában.

A felhalmozódott porphyrin előanyagok közül a  $\delta$ -aminolevulinsav direkt neurotoxikus hatásának kóroki szerepe merült fel az autonóm és perifériás neuropátia hátterében, bár patogenezise még nem teljesen tisztázott [8].

A legtöbb indukáló tényező növeli a hem bioszintézis első enzimjének, az ALA-S enzim aktivitását a májban, amely ún. sebességkorlátozó (rate limiting) enzim (Kappas et al., 1995). Az ALA S enzimaktivitás növekedésével fokozódik a hem szintézise, de az adott porphyria fajtákra jellemző, csökkent aktivitású enzim nem képes a megnövekedett igényeket kielégíteni. Az enzim előtt termelődött metabolitok felhalmozódnak és fokozott mértékben ürülnek – zsír-, illetve vízdoldékonyságuktól függően – a széklettel és vizelettel.

Az *akut porphyriák diagnosztikája* a vizelettel ürülő porphyrin előanyagok és porphyrinek, a széklettel ürülő porphyrinek kvantitatív meghatározásán, enzimaktivitás mérésén, a plazma fluoreszcens vizsgálatán alapul [8]. Az adott porphyriafajták a vizsgálatok segítségével elkülöníthetők [8]. A biokémiai vizsgálatokkal esetenként nehéz a pontos diagnózis, ilyenkor genetikai vizsgálatok szükségesek, amelyek a tünetmentes hordozók diagnosztizálására közel 100 %-ban alkalmasak.

Az *akut porphyriák kezelése* az indukáló tényezők azonnali kiiktatását követően, a tüneti terápia mellett, a hembioszintézisre ható „specifikus” terápia [4]. Nagy dózisú (200-400 g/nap) i.v. glukóz adása mellett csökken a vizelettel ürülő porphyrin előanyagok (porphobilinogen és  $\delta$ -aminolevulinsav) mennyisége és a tünetek regrediálnak. A glukóz az ALAS enzim direkt gátlásával lassítja a felgyorsult szintézist.

1971 óta alkalmazzák a hemkészítményeket. A hiányzó hemet pótolva érvényesül annak az ALAS enzimre gyakorolt negatív feed back hatása és csökken a porphyrin előanyagok mennyisége. Az i.v. glukóz egyszerűen elérhető, a kezelés költséghatékony, előrehaladott akut fázisban azonban csak a hemkészítményektől várható eredmény. Az Európában leggyakrabban alkalmazott hemarginát dózisa 3 mg/tskg/nap, 4 napon át adva.

*Differenciáldiagnosztikai szempontból* azok a nehézfémek és vegyi anyagok jönnek szóba, amelyek az akut porphyriákhoz hasonló tüneteket okoznak egészséges egyéneknél is.

Japán kutatók már az 50-es évektől jelentős toxikológiai vizsgálatokat folytattak, melynek köszönhetően számos nehézfémnek és szerves anyagnak az emberi szervezetre gyakorolt hatása vált ismertté. Kimutatták,

Hem bioszintézis :		A nehézfémek (Pb) és vegyi anyagok hatása:
Glicin + szukcinil CoA		
↓ $\delta$ -aminolevulinsav szintetáz (ALAS)		indukció (alkohol is)
$\delta$ -aminolevulinsav		
↓ $\delta$ -aminolevulinsav dehidratáz (ALA DH)		gátlás
Porphobilinogén		
↓ Porphobilinogen deamináz (PBGD)		
Hydroximetilbilán		
↓ Uroporphirinogén III szintetáz (UROS)		
Uroporphyrinogen III		
↓ Uroporphyrinogen dekarboxiláz (UROD)		
Coproporphyrinogen III		
↓ Coproporphyrinogen oxidáz (CPOX)		
Protoporphyrinogen IX		
↓ Protoporphyrinogen oxidáz (PPOX)		
Protoporphyrin IX		
Fe 2+ ↓ Ferrokelatáz ( FECH)	Fe 3+ → Fe 2+-t	gátlás (csak az ólom)
Hem		
↓ Hem oxigenáz		indukció

## II. táblázat

hogy ezek a vegyületek gátolják vagy indukálják a hem bioszintézisében résztvevő enzimeket. A nehézfémek közül elsősorban az ólom intoxikációval kapcsolatban történtek vizsgálatok. A vegyi anyagok közül többek között a triklóretilén, bromobenzén és a sztirol került a kutatás középpontjába. Ezek a vegyületek az ólomhoz hasonlóan a  $\delta$ -aminolevulinsav dehidratáz enzim gátlásával csökkentik a hem képződését. Az ólom és a triklóretilén az enzim kémiai szerkezetében okoz változást, (Tsukamoto et al., 1979, Fujita et al., 1984) a bromobenzén és a sztirol az enzim szintézisét gátolja (Fujita et al., 1986, 1987) (II. táblázat).

A XXI. században a nemzetközi terrorelenes fellépés új kötelezettségeket hárított haderőnkre. A területvédelem helyett a fő hangsúly a nemzetközi szerepvállalásra helyeződött. Következésképpen a katonák a világ több válságövezetében teljesítenek szolgálatot, ahol fokozott stressznek, extrém fizikai terhelésnek, esetenként éhezésnek, az adott övezetre jellemző kórokozók által okozott fertőzéseknek vannak kité-

ve. A hadműveletek során vegyszerekkel, nehézfémekkel kerülhetnek kapcsolatba. Mindezek, mint exogén indukáló tényezők tünetmentes, eddig fel nem ismert esetekben akut fázis kialakulását provokálhatják. A vegyi anyagok és nehézfémek okozta intoxikációk egészséges felnőttekben differenciál-diagnosztikai szempontból bírnak jelentőséggel.

Hazánkban a jelenleg nyilvántartott akut porphyriás betegek és hordozók száma közel ötszáz, de a lakosság szűrése – részben a genetikai vizsgálatok hiányában – még nem teljes. Várható további betegek felbukkanása akár a hadsereg kötelékében is a fent említett exogén indukáló tényezők hatására.

Az akut fázis során kialakuló zavart tudatállapot következményeként a kiképzett katona harci értéke csökken. Nemcsak saját feladatát képtelen ellátni, de állapota stresszhelyzetben környezetére is jelentős pszichés terhelést gyakorol.

Az egyszerű biokémiai vizsgálómódszerek gyors tájékozódást tesznek lehetővé, ame-

lyek a hadműveleti területeken is biztonság-  
gal alkalmazhatók és költséghatékonyak. Ez  
az akut porphyriák esetében egy színreak-  
ción alapuló kvalitatív módszer (*Watson-  
Schwartz-próba*) a mérgező harcanyagok  
esetében előkészítő vizsgálatot alig igénylő  
vékonyréteg kromatográfia (TLC) és kom-  
petitív immunanalitikai (IA) eljárások [5].

Az ún. screening tesztek megerősítő vizs-  
gálatok követik, amelyek minden esetben  
kvantitatív meghatározások is. A megerő-  
sítő vizsgálatok alapján történik a pontos  
diagnózis, amely meghatározza a további  
terápiás teendőket. Akut porphyria eseté-  
ben a precipitáló faktorok eliminációját kö-  
vetően nagy dózisban adott i.v. glukóz vagy  
hemkészítmény, nehézfém intoxikációt kö-  
vetően kelátképzők, vegyi anyagok eseté-  
ben a megfelelő antidótumok alkalmazása.

## IRODALOM

- [1] Deybach, J.-Ch., Badminton, M., Puy, H., Sandberg, S., Frank, J., Harper P, Martasek, P., Minder, E., Parker, S., Thunell, S., Elder, G.: European Porphyria Initiative (EPI): A Platform to Develop a Common Approach to the Management of Porphyrias and to Promote Research in the Field. *Physiol. Res.*, 2006, 55: (Suppl.2) 67-73.
- [2] Horkay I: A cutan porphyriák korszerű diagnosztikája és terápiája. *Bőrgyógy. Szle.*, 2000, 76: 193-196.
- [3] Kauppinen, R.: Porphyrias. *Lancet*, 2005, 365: 241-252.
- [4] Nordmann, Y., Puy, H., Deybach, J. C.: The porphyrias. *J. of Hepatology*, 1999, 30: 12-16.
- [5] Róna K: A klinikai toxikológiai analitika célja és újabb eredményei. *LAM.*, 2008, 18: 203-208.
- [6] Sassa S.: Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br. J. Haematol.*, 2006, 135(3): 281-92.
- [7] Schneider, Yin, X., Harms, J., Minder, E.: Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med. Wkly.*, 2009, 139: 198-206.
- [8] Tasnádi Gy., Bor M., Pusztai Á.: Akut porphyriák a differenciáldiagnosztikában. *Orv. Hetilap*, 2003, 144: 811-818.

**Ágnes Pusztai M.D.,  
Márta Bor M.D.,  
Col. L. Schandl M.D.M.C., Ph.D.**

### The importance of diagnosis and differential diagnosis of the acute porphyrias at the military fields

The porphyrias are caused by the inherited decreased activity of the enzymes of the heme biosynthesis pathway. There are different ways to classify, the current classification is into acute and non-acute porphyrias. Acute porphyrias are inherited in an autosomal dominant and autosomal recessive manner. The clinical symptoms are the same in the types of acute porphyria and autonomic, peripheral and central nervous system are affected. The diagnosis, differential diagnosis and treatment of disease are available in specific centers.

The development of the acute phase reaction can be provoked by organic compound and heavy metal intoxication suffered during military operations, and the increased stress and extreme physical demand, as additional exogenous factors, can lead to the development of the symptoms in previously asymptomatic, non-diagnosed persons, leading to a reduced military value of the highly qualified soldiers.

*Key-words: acute porphyrias, patho-mechanism, diagnosis, differential diagnosis*

*Dr. Pusztai Ágnes  
1134 Budapest, Róbert Károly krt 44.*

MH Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ  
Tudományos Intézet Toxikológiai Kutató Osztály

## Organofoszfát növényvédőszer hatása az immunrendszerre

Dr. Galántai Rita Tünde Ph.D.,  
Dr. Gachályi András ny. mérnök-ezredes

*Kulcsszavak: organofoszfát növényvédőszer, immuntoxicitás, lymphocyták, autoimmunitás, légúti hiperreaktivitás*

A szerzők irodalmi áttekintést adnak az organofoszfát típusú növényvédőszer immunrendszerre gyakorolt lehetséges hatásairól. Mivel az organofoszfát típusú vegyületeket széles körben használják mezőgazdasági célokra, és a harcanyagok egyik csoportja, az idegmérgek is ebbe a vegyületcsoportba tartoznak, az organofoszfátok potenciális veszélyt jelentenek a hadsereg állományára. Fő hatásuk, a neurotoxicitás széles körben tanulmányozott és ismert terület, immuntoxicitásukról azonban kevesebb szó esik. A jelen összefoglaló szeretné felhívni a figyelmet arra, hogy az organofoszfátok hatással lehetnek az immunrendszer sejtjeire, szerveire és az immunválasz folyamataira is, továbbá szerepet játszhatnak immunológiai eredetű betegségek kialakulásában.

**Rövidítések:** OP - organofoszfát  
ConA - concanavalin A  
IL-2 - interleukin-2  
CTL - citotoxikus T-lymphocyt  
LAK - limfokin-aktivált ölüsejt  
IFN- $\gamma$  - interferon- $\gamma$   
ASM - simaizom elleni antitest

CPS - Chlorpyrifos  
PHA - phytohemagglutinin  
DDVP - Dichlorvos  
NK - (natural killer) természetes ölüsejt  
Th - (T-helper) segítő T-sejt  
ANA - antinukleáris antitest  
APC - parietális sejt elleni antitest

Az organofoszfát (OP) növényvédőszereket világszerte széles körben alkalmazzák. A harcanyagok közül az idegmérgek is kémiaiilag az OP-k közé sorolhatók. A Toxikológiai Kutató Osztály alapvető feladata az OP-k közé sorolható vegyületek vizsgálata. A jelen irodalmi összefoglaló az osztályon folyó egyik kutatási terület elméleti hátterének áttekintéseként készült el.

Az OP-k a szerin észterázok potenciális inhibitorai. Az OP-k neurotoxicitása is

enzimgátló hatásukon, az acetilkolinészteráz gátlásán alapszik. Emellett azonban más szerin-hidroláz csoportba tartozó enzimet is gátolhatnak, tehát várható, hogy más ponton/pontokon is beavatkozhatnak a szervezet működésébe. Az elmúlt két évtizedben több közlemény is megjelent az OP-k immunrendszerre kifejtett hatásáról. A tanulmányok áttekintéséből kiderül, hogy az OP-k az immunrendszer szinte minden szintjére és folyamatára befolyással vannak: morfológiai és funkcionális változást okoz-

hatnak az immunrendszerben szerepet játszó sejtekben, szervekben, módosíthatják a celluláris és humorális immunválaszt, a komplementrendszert és az immunrendszer különféle megbetegedéseit is előidézik.

Az OP-k immunrendszerre gyakorolt hatásának irodalmi áttekintését és rendszerezését több tényező is megnehezíti. Az egyik nehézség abból ered, hogy a különböző tanulmányokban eltérő a vizsgált OP-k tisztasága. A „technikai” vagy „kereskedelmi forgalomban lévő” OP-k vizsgálatánál egyrészt az OP hatóanyag pontos mennyisége nem tudható, másrészt felvetődik az a kérdés is, hogy a tapasztalt hatást valóban az OP váltotta-e ki, vagy esetleg az adalékanyagoknak tudható-e be. Maguk az adalékanyagok is hatással lehetnek az immunrendszerre, mint ahogy azt pl. O,O,S-trimetil-foszfotioét esetében kimutatták, amely vegyület megtalálható a forgalomban lévő malathionban, fenitrotrionban és acephateban is [1]. Az egyes tanulmányokban vizsgált OP-k mennyiségének összehasonlítása azért is nehéz, mert állatkísérleteknél általában az alkalmazott OP testsúly kg-ra vonatkozó tömegét adják meg (ritkább esetben a táplálék kg-ra vonatkozó tömegét), míg sejtenyészeteknél vagy más *in vitro* kísérletekben a moláris koncentrációt használják. Mivel a megfigyelt immunológiai változások gyakorlati jelentőségének becsléséhez szükséges az LD50 értékekkel való összehasonlítás is, és ezek az adatok szintén mg/testsúly kg egységben állnak rendelkezésre, a jelen összefoglalóban – az összehasonlítás érdekében – 58 ml/testsúly kg vértérfogot feltételezésével átszámítást végeztünk a mg/kg és moláris koncentráció között [2]. Az LD50 értékkel kapcsolatban további kérdés, hogy *in vitro* kísérleteknél, amikor pl. egy enzim

vizsgálata történt, vagy ha sejtenyészetet tanulmányoztak, mely állatpopulációra, és milyen mérgezési útra vonatkozó LD50 értéket vegyünk figyelembe? A jelen összefoglalóban egy adott állatfajra vonatkozó, különböző mérgezési utakra található értékekből intervallumokat képeztünk, amikor pedig nem volt egyértelmű, mely populációval való összehasonlítás lenne a megfelelő, több fajra vonatkozó LD50 értéket is feltüntettünk.

### **Az organofoszfátok hatása az immunrendszer sejtjeire**

*Blasztogenezisre való hatás.* Thrasher és munkatársai Chlorpyrifos (CPS) mérgezést szenvedett személyek véréből származó lymphocyták vizsgálatakor 13-ból 7 személynél tapasztalták, hogy a concanavalin A (ConA) és phytohemagglutinin (PHA) által indukált T-lymphocyta blasztogenezis abnormálisan alacsony volt [3]. A megfigyelés összhangban állt korábbi, patkányokon végzett vizsgálattal, amikor az LD50 értéknél jelentősen alacsonyabb mennyiségű CPS hatására a ConA és a PHA által indukált T-lymphocyta blasztogenezis szignifikánsan csökkent [4]. Ez utóbbi esetben a B-lymphocytákat is megvizsgálták, a CPS azonban nem volt hatással a lipopolysaccharide/dextran által indukált B lymphocyta blasztogenezisre. Hasonló eltérést tapasztaltak a T- és B-lymphocyták blasztogenezisének indukációjánál, amikor az LD50 értéknél lényegesen alacsonyabb dózisban egereknek Pirimiphos-methyl-t adtak [5]. Casale és munkatársainak kísérletei arra is rámutattak, hogy a citotoxikus T-lymphocyták interleukin-2 (IL-2) függő proliferációjának gátlása nem korrelál a vizsgált OP-k toxicitásával: míg az LD50 értékek alapján a paraoxon>mevinphos≈ monocrotophos>dichlorvos irányban csökken, a T-sejt proliferációjára vonatkozó gátló

OP neve	Alkalmazott mennyiség/ koncentráció	LD50 (mg/testsúly kg)	Kiváltott hatás	Irodalom
Chlorpyrifos (kommerciális)	Nagyon különböző koncentrációk (mérgezés után)  nőstény patkánynak 28 napon át 5 mg/kg	Patkány: 87-270 Egér: 60 Nyúl: 1000 Tengerimalac: 500-504 Juh: 800	13 személyből 7-nél PHA és ConA stimulációra abnormálisan alacsony válasz  ConA és PHA által indukált T-lymphocytá blasztogenezis <b>szignifikánsan csökkent</b> . lipopolysaccharide/dextran által indukált B lymphocytá blasztogenezis <b>nem változott</b>	[3]  [4]
Pirimiphos-methyl	10, 60, vagy 120 mg/kg/nap egérnek 28 napon át	Akut orális egér: 1030-2050	ConA által indukált T sejt proliferáció csökkent. Lép B sejt proliferáció nem változott	[5]
Technikai minőségű malathion	0,018-180 mg/kg naponta 28 napon át egérnek orálisan adva	Egér: 775-3321 (embérnél 0,02 mg/kg a megengedett napi bevétel)	PHA és ConA által előidézett T-lymphocitá <b>blasztogenezist nem indukálta</b> lipopolysaccharide által indukált B-lymphocitá proliferációt <b>nem befolyásolta</b>	[7]

I. táblázat: organofoszfátok hatása a T- és B- lymphocyták blasztogenezisére

hatása a dichlorvos>paraoxon>mevinphos >monocrotophos irányban volt egyre kisebb mértékű [6]. Az irodalmi adatok áttekintéséből feltételezhető, hogy a T-sejtek blasztogenezisének gátlása csak egy adott – bár nem túl magas – OP dózis fölött jelentkezik, mivel az igen kis dózisban egernek adott malathionnál ez a hatás nem volt megfigyelhető [7] (I. táblázat).

**Nekrózis, apoptózis.** Különböző humán immunsejt-tenyészetekben az LD50 értékénél sokkal alacsonyabb mennyiségű CPS, paraoxon, monocrotophos, profenofos és acephate is apoptózist okozott [8]. *Nakadai* és munkatársai CPS humán immunsejtekre való hatását vizsgálva nekrózist és apoptózist tapasztaltak. Az aktív kaszpáz-3 intracelluláris szintje a CPS dózistól függő mértékben nőtt [9]. *Saleh* és munkatársai a paraoxon általi apoptózis mechanizmusát részletesen tanulmányozva megállapították, hogy az apoptózis a mitokondriális útvonalon megy végbe [10] (II. táblázat). Diazinon hatására egérben is apoptotikus sejteket figyeltek meg [11].

**Sejtmembránra való hatás.** Bár a sejtmembránra való hatást nem kifejezetten az im-

munrendszer sejtjeinek vonatkozásában vizsgálták, tekintve, hogy a vizsgálatok többségében modell-membránokat tanulmányoztak, a következtetések más sejtekre is általánosíthatók. *Blasiak* és munkatársai különböző összetételű liposzómákat használtak modellmembránként bromfeninfos és metil-feninfos hatásának vizsgálatára [12]. A vizsgált OP-k az LD50-nél alacsonyabb mennyiségben a fázisátalakulási hőmérséklet fölött jelentkező fluid fázis fluiditását csökkentették. A koleszterin tartalom növekedésével az OP-k hatása egyre kisebb mértékben érvényesült. Hasonló összefüggést találtak különböző koleszterintartalmú természetes membránoknál is. Az eredmények alapján arra következtettek, hogy az OP-k valószínűleg a membrán kettősrétegében a C1-C8-as régióban helyezkednek el. Hasonló módon hatott DPPC liposzómákra a malathion, methylparathion és parathion is [13]. Ezekben a mérésekben az OP-k LD50 értékének tartományába eső OP mennyiségeknél fázisszeparációt is megfigyeltek. A vizsgálatok korrelációt mutattak a membránra való hatás és az OP toxicitása között.

OP neve	Alkalmazott mennyiség/koncentráció	LD50 (mg/test-súly kg)	LD50 átszámolt (mM)	Kiváltott hatás	Irodalom
Chlorpyrifos	0-0,570 mM	Patkány: 87-270 Egér: 60 Nyúl: 1000 Tengerimalac: 500-504 Juh: 800	4,28-13,28 2,95 49,18 24,59-24,78 39,34	Humán immunsejtek-nél (U937) nekrozist és apoptózist okozott; növelte az aktív kaszpáz-3 intracelluláris szintjét dózisfüggő módon	[9]
Paraoxon (parathion bioaktív metabolitja)	0,000001-0,00001 mM (1nM-10nM)	Egér: 0,270-0,710 Patkány: 0,230-1,800 Nyúl: 0,100-0,300	0,017-0,044 0,014-0,113 0,006-0,018	EL4 T-lymphocytás leukémia sejtvonalban apoptózist okoz mitokondrium-függő úton	[10]
Diazinon	300 mg/kg étel! 45 napon át egernek orálisan adva	Egér: orálisan 80-135; technikai tisztaságú diazinon: kb. 250-325		Apoptotikus sejtek is megjelentek	[11]

## II. táblázat: organofoszfátok hatására bekövetkezett nekrozis és apoptózis

*Sejtek száma, tulajdonságai.* Krónikus orális diazinon expozíciónak kitett egerek (300 mg diazinon/1 kg étel 45 napon át) lépéből és véreből származó sejteket vizsgálva hypochrom, abnormális alakú, esetenként mikrosejtmaggal rendelkező vörösvérsejteket, abnormális alakú, hiperszegmentált sejtmaggal rendelkező lymphocytákat és neutrophileket, továbbá vacuolumos fehér vérsejteket találtak. A lymphocyták száma más fehérvérsejtek rovására megnőtt és néhány stab sejt is megjelent. A vérsejtek változása 2 héttel a diazinon adása után is megmaradt [11].

### Az organofoszfátok hatása az immunrendszer szerveire

Az előbb említett vizsgálatban *Handy* és munkatársai a diazinon lépére, thymusra és nyirokcsomókra gyakorolt hatását is tanulmányozták. A krónikus diazinon mérgezés nekrotikus degradációt okozott a lépben és thymusban (ez utóbbi jobban károsodott). A thymusban, a nyirokcsomók kéreg- és velőállományában, a lép fehér- és vörös pulpájában hyperplasia jelentkezett. Időnként minden szervben bevérzést figyeltek meg. A diazinon expozíció utáni felépülést vizsgálva megállapították, hogy a lép és thymus 2 hét után sem épült fel, a bevérzé-

sek is megmaradtak, a nyirokcsomók azonban 2 hét alatt helyreálltak.

Bár *Handy* és munkatársai vizsgálatából nehéz megállapítani, hogy az alkalmazott diazinon mennyisége hogyan aránylott az LD50 értékhez (a diazinon mennyiségét étel kg-ra vonatkoztatva adták meg), *Kim* és munkatársai vizsgálatából valószínűsíthető, hogy az OP-k már az LD50 értékhez képest igen kis mennyiségben is okozhatnak elváltozást a lépben, mivel 10, 60, vagy 120 mg/kg/nap Pirimiphos-methylt egernek 28 napon át orálisan adva, a lép tömege szignifikánsan csökkent. (LD50 egér, orális: 1030-2050 mg/testsúly kg) [5].

### Az organofoszfátok hatása az immunválaszra

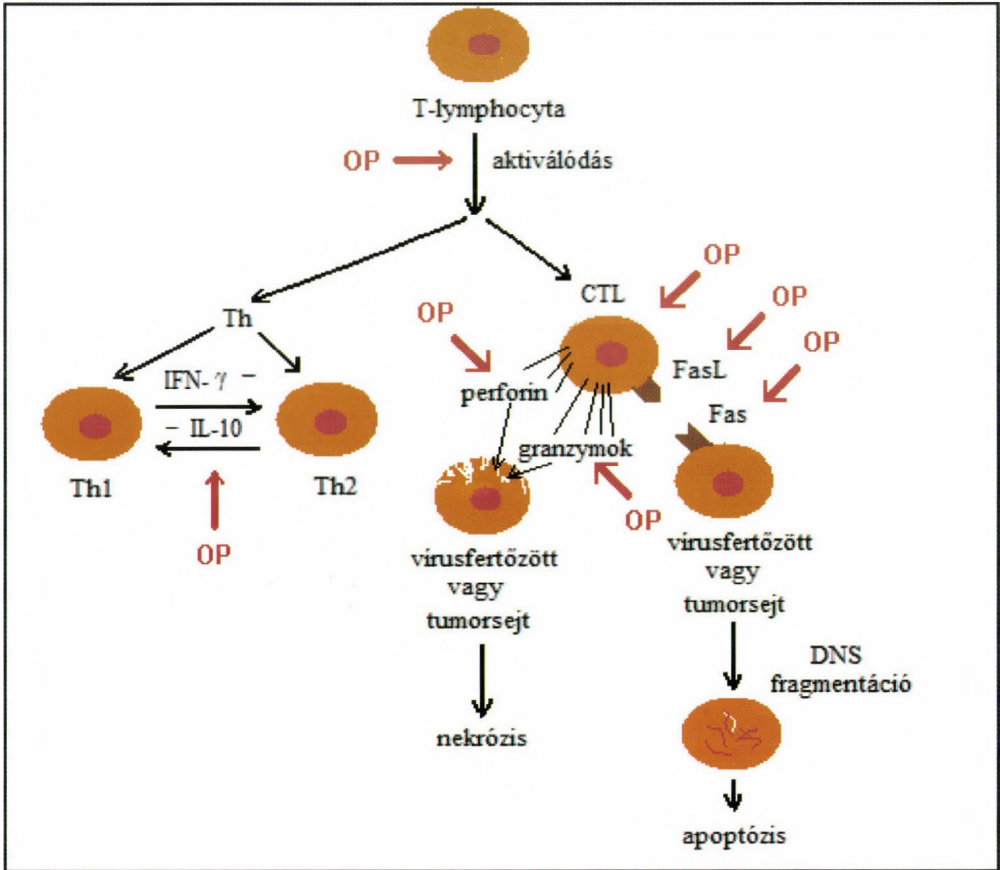
*Sejtközvetített immunválasz.* Li és munkatársai részletesen tanulmányozták mind a granulum excitózist, mind pedig a Fas/FasL halál-receptor útvonalat, és Dichlorvos (DDVP) esetében kísérletileg igazolták, hogy a vizsgált OP minden ponton befolyással van a sejtközvetített immunválaszra. [14, 15]. DDVP inhibitoriként hatott a granulum excitózis során a citotoxikus T-lymphocyták (CTL) illetve a természetes ölösejtek (natural killer, NK) granulumaiból

OP neve	Alkalmazott mennyiség/koncentráció	LD50 (mg/tests. kg)	LD50 átszámolt (mM)	Kiváltott hatás	Irodalom
Dichlorvos (DDVP)	0-0,5 mM	Egér: 61-175 Kutya: 100-1090 Patkány: 25-80 Sertés: 157 Nyúl: 11-12,5	4,76-13,65 7,80-85,04 1,95-6,24 12,25 0,86-0,98	<b>Granulum exocitózis gátlása:</b> - granzymok gátlása, - rágszáló és humán NK sejtekben granzym, granulyisin és perforin expressziója csökken - gátolja a granzym, granulyisin és perforin mRNS-ének transzkripcióját, <b>Fas/FasL apoptózis gátlása (perforin knock out egéren):</b> - NK, CTL és LAK aktivitás csökken - Fas antigén expressziója YAG-1 célsejteken csökken - FasL expressziója a LAK sejteken csökken	[14], [15]
Methylparathion	Nőstény B6C3F1 egereknek orálisan max. 6 mg/kg/nap 7, 14, 21 vagy 28 napon keresztül	Egér: 14,5-19,5		- 1 vagy 3 mg/kg methyl parathion szignifikánsan <b>növelte a lép NK sejtjeinek aktivitását.</b> - <b>Citotoxikus T-lymphocytá válaszallogén tumor sejtekre nem változott</b> szignifikánsan (14-28 napos expozíciónál CHE gátlás agyban és plazmában is)	[16]
Technikai minőségű malathion	0,018-180 mg/kg naponta 28 napon át egérnek orálisan adva	Egér: 775-3321 (embernél 0,02 mg/kg a megengedett napi bevétel)		- Birka vvt-re antitest válasz 150 %-kal <b>emelkedett</b> - <b>Stimulálta</b> az elsődleges IgM humorális immunválaszt, a stimuláció a legkisebb dózisoknál volt a legnagyobb nagyobb dózisok gátolhatják az immunválaszt (acetilkolinészteráz aktivitás nem változott)	[7]
Methylparathion	Nőstény B6C3F1 egereknek orálisan max. 6 mg/kg/nap 7, 14, 21 vagy 28 napon keresztül	Egér: 14,5-19,5		- Birka vvt-re adott antitest válasz in vitro szignifikánsan <b>szuppresszáldott</b> - In vivo humorális válasz a birka vvt-ekre <b>nem változott</b>	[16]
Pirimiphos-methyl	10, 60, vagy 120 mg/kg/nap egérnek 28 napon át	Akut orális egér: 1030-2050		IgM termelődés szignifikánsan <b>csökkent</b>	[5]

III. táblázat: Az organofoszfátok hatása a sejtközvetített és a humorális immunválaszra

	LD50			
	egér		patkány	
	mg/kg	Átszámolt (mM)	mg/kg	Átszámolt (mM)
Carbaryl	100-650	8,57-55,69	250-850	21,42-72,83
Carbofuran	2-14,4	0,16-1,12	3,8-34,5	0,30-2,69
Dichlorvos	61-175	4,76-13,65	25-80	1,95-6,24
Paraaxon	0,27-0,71	0,017-0,044	0,23-1,80	0,014-0,113

IV. táblázat: LD<sub>50</sub> értékek összehasonlítása a Crittenden és munkatársai [16] által végzett vizsgálatban használt növényvédőszerknél



1. ábra: Az OP-k lehetséges hatásai a T-lymphocytákra

felszabaduló szerin proteázok, a granzymok enzimaktivitására. Gátolta a granulomok anyagát képező perforin (a célsejten pórust képező fehérje), továbbá a granzymok és a granulysin expresszióját is, amely valószínűleg a perforin, granzym A és granulysin mRNS-ének transzkripciójánál megfigyelt kismértékű gátlással áll összefüggésben.

Perforin „knock out” egérben, ahol a granulom excitózis útvonal nem tud végbemenni, tehát csak a Fas/FasL mechanizmussal kell számolni, az NK, CTL és limfokin-aktivált ölüsejtek (LAK) aktivitása DDVP hatására alacsonyabb lett. A folyamatban szerepet játszó sejtek vizsgálata rámutatott arra, hogy mind a célsejte-

ken lévő Fas antigének, mind pedig a LAK sejtek FasL ligandumjainak expressziója csökkent.

Crittenden és munkatársai azonban az előzőekkel éppen ellentétes hatást figyeltek meg, amikor egereknek orálisan methyl parathiont adtak. Napi 1 illetve 3 mg/kg methyl parathion szignifikánsan növelte a lép NK sejteinek aktivitását, a tumor sejtekre adott CTL válasz viszont nem változott szignifikánsan [16]. A közlemények közötti ellentmondás talán úgy oldható fel, ha figyelembe vesszük, hogy ez utóbbi vizsgálatban az LD50 értékhez viszonyítva nagyobb mennyiségű OP hatását vizsgálták. Az itt alkalmazott mennyiségben 14-28 na-

pos expozíciónál már kolinészteráz gátlást figyeltek meg az agyban és a plazmában is.

**Humorális immunválasz.** A humorális immunválasznál is valószínűsíthető a dózisfüggés, de ellentétes előjellel (III. táblázat). Johnson és munkatársai egereknek orálisan malathiont adva azt tapasztalták, hogy olyan alacsony dózisoknál, ahol még az acetilkolinészteráz aktivitás nem változott, a malathion stimulálta az elsődleges IgM humorális immunválaszt, a birka vörösvérsejtre adott antitest válasz 150 %-kal emelkedett. A stimuláció a legkisebb dózisoknál volt a legnagyobb, ezért feltételezték, hogy a dózis további emelése akár a humorális immunválasz gátlását is kiválthatja [7]. Ez a feltételezés összhangban áll Crittenden és Kim kísérleti eredményivel, ahol az OP-kat az LD50 értékekhez képest viszonylag magas dózisban adva *in vitro* szupressziót figyeltek meg [16]. (Megjegyzendő azonban, hogy a birka vörösvérsejtekre adott *in vivo* humorális válasz nem változott).

**Komplementrendszer.** Figyelembe véve, hogy a komplementrendszer számos fehérje részvételével kialakított enzim-kaskád rendszer, nem meglepő, hogy az OP-k befolyással vannak működésére. Az viszont érdekes eredmény, hogy Casale és munkatársai egészséges személyek szérumjának vizsgálatánál csak olyan carbaryl\*, carbofuran\*, dichlorvos és paraoxon dózisoknál tapasztalták a komplementrendszer gátlását, ahol 90 %-os kolinészteráz gátlás volt jelen [17]. A tapasztalt hatás dózisfüggő volt, és az egyes növényvédőszereket összehasonlítva eltérő mértékben jelentkezett: a carbaryl háromszor hatékonyabban gátolta a birka vörösvértestek lízisét, mint a carbofuran és dichlorvos, a paraoxon pedig nem fejtett ki gátló hatást. Ha ösz-

sze hasonlítjuk az egér, illetve patkány esetében rendelkezésre álló LD50 értékeket (4. táblázat), megállapíthatjuk, hogy a komplementrendszerre való hatás nem korrelál a növényvédőszerek toxicitásával, sőt a komplementrendszerre a legtoxikusabb paraoxon hatástalan volt.

**Fagociták, fagocitózis.** Egy tanulmányban 85 OP expozíciónak kitett munkást vizsgálták meg (egyik csoportjuk thrichlorfon, chlorfenvinphos, malathion, dichlorvos, fenitrotrion, formothion gyártással foglalkozott) [18]. A vizsgált személyek mindegyikénél csökkent kolinészteráz aktivitást találtak a szérumban, és a vörösvérsejtekben is. A neutrophil granulocyták mozgását, amely a fagocita sejtek és mikrobák közel kerülése során lényeges kérdés, 0,75 %-os agarózban tanulmányozták. Az OP expozíciót szenvedett személyeknél a neutrophil sejtek által – kemoattraktív anyag hatására – megtett út hossza csökkent. A mozgásban bekövetkezett változás azonban nem volt mérhető hatással a fagocitózisra: a neutrophil granulocyták normálisan fagocitálták az opszonizált latex partikulumokat. Johnson és munkatársai makrofágok fagocitózisának vizsgálatánál sem találtak semmilyen hatást, amikor malathiont adtak kis dózisban (0,018-180 mg/kg/nap) orálisan egérnek 28 napon keresztül [7]. (Ennél az OP dózisonál az acetilkolinészteráz aktivitása sem változott.) Patkánynál sem volt hatással a viszonylag kis mennyiségű CPS a makrofág fagocitózisra (28 napon át 5 mg/kg; LD50 patkány: 87-270 mg/kg) [4].

### **Az immunrendszer organofoszfátok által okozott betegségei**

Több tanulmányban is megfigyelték (illetve a tapasztalt elváltozások alapján feltételezték), hogy az OP-k hatással lehetnek a segítő

\* karbamát típusú növényvédőszerek

T-sejtek (T-helper, Th) citokintermelés alapján eltérő két alcsoportjának (Th1 és Th2) arányára. Mivel a Th1 és Th2 alcsoportok ellentétes gátló/serkentő hatással vannak az immunválasz főbb folyamataira, a Th1/Th2 arány megváltozása különböző betegségek megjelenésével járhat.

Az autoantitesteket termelő B-sejtek a Th sejtek „tévedése” miatt aktiválódhatnak. Számos autoimmun betegségben a Th1-sejtek jelentenek autoreaktív veszélyt. Mivel normális körülmények között a Th2 sejtek gátolják a Th1 sejteket, a Th2 sejtek hiányában (illetve a Th1/Th2 egyensúly Th1 felé való elbillenésekor) az autoimmunitás veszélye fokozódik. Th2 sejtek predominációjakor viszont, amikor a Th1 sejtek által termelt interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) nem tudja a Th2 sejtek citokintermelését megfelelően szabályozni, a légúti hiperreaktivitás veszélye nő meg, és asztma-szerű tünetek jelentkezhetnek. Ekkor ugyanis a Th2 által termelt citokinek hatására megnő a légutakban az eozinophil- és hízósejtek száma, és a B-sejtek IgE antitest termelésének indukciója következik be. (Természetesen elegendően nagy mértékű expozíció esetén az OP-k által okozott légzési rendellenesség háttérben számos ok (pl. a légzőizmokra gyakorolt neurotoxikus hatás) is szóba jöhet).

*Az autoantitest termelés megváltozása.* Thrasher és munkatársai – a jelen cikkben a lymphocytá blasztogenezis vizsgálatával kapcsolatban már említett tanulmányukban – clorpyrifos mérgezést elszenvedett személyek véréből (10 férfi, 19 nő) különböző antitestek mennyiségének kimutatását is elvégezték [3]. A vizsgált személyeknél az antinukleáris antitesttel (ANA), a simaizom elleni antitesttel (ASM) és a parietális sejt elleni antitesttel (APC) rendelkezők arányát szignifikánsan magasabbnak találták negatív kontrollhoz viszonyítva. 26-ból 10

esetben antithyroid-antitestet is találtak, ebből négynek antimikroszomális antitestje is volt.

*Kim és munkatársai* egereken végzett vizsgálatukban viszont az előzővel ellentétes megfigyelést tettek: az LD50-hez viszonyítva kis dózisban adott Pirimiphos-methyl hatására az anti-dsDNS, anti-hisztin, és ANA dózis-függő módon csökkent a szérumban [5].

*Légúti hiperreaktivitás.* Proskocil és munkatársai tengerimalac mindkét bolygóidegét átvágták, majd a hörgő-összehúzódot elektromos ingerrel, illetve intravénásan adott acetilkolinral váltották ki. 0,001-1,0 mg/kg szubkután beadott parathion hatására 1, 4 és 24 órával sem jelentkeztek kolinerg mérgezési tünetek, viszont légúti hiperreaktivitást figyeltek meg. Ha ovalbumint is adtak antigénként, a parathion által kiváltott légúti hiperreaktivitás fokozódott [19].

*Kim és munkatársai* egereken végzett kísérleteknél már az LD50 értékhez képest kis mennyiségben adott Pirimiphos-methyl hatására is a Th2 mennyiségének relatív növekedését figyelték meg [5]. (10, 60, vagy 120 mg/kg/nap Pirimiphos-methyl 28 napon át; LD50 egér, orális: 1030-2050 mg/testsúly kg). Bár konkrét kísérleti bizonyítékokkal nem szolgáltak, eredményük alapján feltételezték, hogy a Pirimiphos-methyl allergiás választ indukálhat.

Azoknál a humán vonatkozású közleményeknél, ahol csak kérdőíves felméréseket végeztek, nem lehet az OP-k pontos mennyiségét ismerni, sőt az sem kizárható, hogy a megfigyelt légzőszervi rendellenesség háttérben más környezeti hatás(ok) állnak. Mindezek ellenére fontosnak tartottuk, hogy a jelen összefoglalóban – az állatkísérletek mellett – említést tegyünk ezekről a tanulmányokról is, hiszen maguk a szer-

Név	Molekula-tömeg (g/mol)	Összegképlet	Név	Molekula-tömeg (g/mol)	Összegképlet
Pirimiphos-methyl	305,33	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> PS	Malathion	330,36	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> O <sub>6</sub> PS <sub>2</sub>
Dichlorvos	220,97	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	Acephate	183,17	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> PS
Chlorpyrifos	350,57	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> PS	Diazinon	304,35	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> PS
Paraoxon	275,19	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>6</sub> P	Methyl-parathion	263,21	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>5</sub> PS
Mevinphos	224,15	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> O <sub>6</sub> P	Monocrotophos	223,16	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> P
Dichlorvos	220,98	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	Formothion	257,27	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> PS <sub>2</sub>
Carbaryl	201,22	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	Carbofuran	221,25	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>

**V. táblázat:** Az összefoglalóban szereplő organofoszfát növényvédőszer kémiai összetétele

zők sorolták az OP-eket az igen valószínű kockázati tényezők közé.

Egy kaliforniai vizsgálatban 36, illetve 239 egy-, illetve két éves gyermeknél határozták meg a Th1/Th2 arányt, IFN- $\gamma$  és interleukin-4 mérése alapján [20]. Minden olyan gyermeknél, akinek valamelyik szülője mezőgazdasági munkát végzett, OP expozíciót feltételeztek. Asztmának azt a gyereket tekintették, akinél vagy asztmát diagnosztizáltak, vagy születésétől fogva 24 hónapos koráig háromszor, legalább 1 hónapos eltéréssel az orvos légúti hiperreaktivitást diagnosztizált. Vizsgálatukban megállapították, hogy azoknál a gyerekeknél, akiknél asztmát és asztma-szerű légzést diagnosztizáltak, az átlagos Th2 szint szignifikánsan magasabb volt. Szignifikánsan magasabb Th2 szintet találtak a mezőgazdasági munkásokkal együtt élő gyerekeknél is. Azokban az esetekben, ha az anyuka végzett mezőgazdasági munkát, a Th2 eltérés még jelentősebb volt a kontrollhoz képest. Megfigyeléseik alapján feltételezték, hogy az OP expozíció hajlamossá tesz az asztmára.

Hoppin és munkatársai 20 486 iowa-i és Észak-kaliforniai növényvédőszer használó farmer körében arra a kérdésre keresték a

választ, hogy 40 különböző növényvédőszer közül melyek azok, amelyek megnövelhetik bizonyos légzési rendellenességek előfordulását [21]. A kérdőíven a vizsgálatot megelőző 12 hónapra vonatkozó időszakban tapasztalt légzési rendellenességekre kérdeztek rá. (Az OP-k közül a CPS, a coumaphos, a diazinon, a dichlorvos, a fonofos, a malathion, a parathion, a phorate, a terbufos és a trichlorfon szerepeltek.) Az esélyhányados 5 növényvédőszerrel mutatott magasabb értéket, ebből három OP volt: a parathion, malathion és CPS mindegyike egyenként dózisfüggő módon kapcsolódott a ziháló légzéshez. (A parathionnak volt a legmagasabb esélyhányadosa.)

Egy másik kiterjedt tanulmányban 30 véletlenszerűen választott kínai faluban minden 15 évnél idősebb lakost kikérdeztek dohányzás, környezeti hatások (por, vegyszerek, rovarirtószer, fertőtlenítő szerek, más kémiai anyagok) és légzési rendellenességek (asztmaszerű tünet, diagnosztizált asztma, gyógyszeresen kezelt asztma) tekintetében [22]. A vizsgálatba bevont 22 528 fő kb. 4%-a volt rendszeresen kitéve rovarirtószernek (főként OP-k és pyrethrin). Az adatok azt mutatták, hogy a rovarirtószer expozíció a

mellkasi nyomás kivételével minden légzési rendellenesség tünetének megjelenésére nézve nagy kockázatot jelent.

A jelen összefoglalóban a fagocitózis kapcsán már említett, OP expozíciónak kitett munkások vizsgálatánál is találtak az OP-kal kapcsolatba hozható légúti hatást: OP expozíció hatására a felső légúti fertőzés a normál populációnál nagyobb arányban fordult elő, és a gyakoriság növekedése az expozíció idejétől függött [18]. (Mind a 85 munkásnál csökkent kolinészteráz aktivitást mértek szérumban és vörösvérsejtben, a felső légúton kívüli fertőzések gyakorisága pedig megegyezett a normál populációval.)

### Összefoglalás

Az OP-k számos ponton befolyásolhatják az immunrendszert: hatással lehetnek annak sejtjeire, szerveire és a különböző típusú immunválaszokra. Az OP expozíció hajlamossá tehet autoimmunitásra és légúti megbetegedésekre is. (Az OP-k T-lymphocytákra való lehetséges hatásait az 1. ábra foglalja össze.) Az immunrendszerre gyakorolt hatás függ az OP expozíció mértékétől. Igen alacsony dózisban akár serkenthetik az OP-k az immunrendszert, de az immunszuppresszálo hatás sokkal általánosabb. Az immunrendszerre gyakorolt hatás már olyan alacsony OP dózisoknál is megjelenhet, ahol az acetilkolinészteráz gátlás még nem mutatkozik. A jelen áttekintés felhívja a figyelmet arra, hogy az OP expozíciót követően a neurotoxicitás mellett akár hosszabb távra is kiható immuntoxicitással is számolni kell.

### IRODALOM

- [1] Rodgers, K. E., Imamura, T., Devens, B. H.: Investigations into the mechanism of immunosuppression caused by acute treatment with O,O,S-trimethyl phosphorothioate. I. Characterization of the immune cell population affected. *Immunopharmacology*, 1985, 10: 171-180.
- [2] Handbook of Toxicology, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1995, p. 804.
- [3] Thrasher, J. D., Heuser, G., Broughton, A.: Immunological abnormalities in humans chronically exposed to chlorpyrifos. *Arch. Environ. Health*, 2002, 57: 181-187.
- [4] Blakley, B. R., Yole, M. J., Brousseau, P., Boermans, H., Fournier, M.: Effect of chlorpyrifos on immune function in rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1999, 41: 140-144.
- [5] Kim, H. S., Eom, J. H., Cho, H. Y., Cho, Y. J., Kim, J. Y., Lee, J. K., Kim, S. H., Park, K. L.: Evaluation of immunotoxicity induced by pirimiphos-methyl in male Balb/c mice following exposure to for 28 days. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 2007, 70(15-16): 1278-87.
- [6] Casale, G. P., Vennerstrom, J. L., Bavari, S., Wang, T. L.: Inhibition of interleukin 2 driven proliferation of mouse CTLL2 cells, by selected carbamate and organophosphate insecticides and congeners of carbaryl. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1993, 15: 199-215.
- [7] Johnson, V. J., Rosenberg, A. M., Lee, K., Blakley, B. R.: Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. *Toxicology*, 2002, 170: 119-129.
- [8] Das, G. P., Shaik, A. P., Jamil, K.: Estimation of apoptosis and necrosis caused by pesticides in vitro on human lymphocytes using DNA diffusion assay. *Drug. Chem. Toxicol.*, 2006, 29: 147-156.
- [9] Nakadai, A., Li, Q., Kawada, T.: Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937. *Toxicology*, 2006, 224(3): 202-9.
- [10] Saleh, A. M., Vijayasathay, C., Masoud, L., Kumar, L., Shahin, A., Kambal, A.: Paraoxon induces apoptosis in EL4 cells via activation of mitochondrial pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, 190: 47-57.
- [11] Handy, R. D., Abd-El Samei, H. A., Bayomy, M. F., Mahran, A. M., Abdeen, A. M., El-Elaimy, E. A.: Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse. *Toxicology*, 2002, 172: 13-34.

- [12] *Blasiak, J.*: Changes in membrane fluidity evoked by organophosphorus insecticide bromfenvinfos and its methylated analogue. *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, 1995, *110(1)*: 15-21.
- [13] *Videira, R. A., Antunes-Madeira, M. C., Lopes, V. I., Madeira, V. M.*: Changes induced by malathion, methylparathion and parathion on membrane lipid physicochemical properties correlate with their toxicity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2001, *1511*: 360-368.
- [14] *Li, Q., Kawada, T.*: The mechanism of organophosphorus pesticide-induced inhibition of cytolytic activity of killer cells. *cell. Mol. Immunol.*, 2006, *3(3)*: 171-178.
- [15] *Li, Q., Nakadai, A., Takeda, K., Kawada, T.*: Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T-lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology*, 2004, *204*: 41-50.
- [16] *Crittenden, P. L., Carr, R., Pruett, S. B.*: Immunotoxicological assessment of methyl parathion in female B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 1998, *54*: 1-20.
- [17] *Casale, G. P., Bavari, S., Connolly, J. J.*: Inhibition of human serum complement activity by diisopropylfluorophosphate and selected anticholinesterase insecticides. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1989, *12*: 460-468.
- [18] *Hermanowicz, A., Kossman, S.*: Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1984, *33*: 13-22.
- [19] *Proskocil, B. J., Bruun, D. A., Lorton, J. K., Blensly, K. C., Jacoby, D. B., Lein, P. J., Fryer, A. D.*: Antigen sensitization influences organophosphorus pesticide induced airway hyperreactivity. *Env. Health Persp.*, 2008, *116(3)*: 381-388.
- [20] *Duramad, P., Harley, K., Lipsett, M., Bradman, A., Eskenazi, B., Holland, N. T., Tager, I. B.*: Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ. Health Perspect.*, 2006, *114*: 1916-1922.
- [21] *Hoppin, J. A., Umbach, D. M., London, S. J., Alavanja, M. C., Sandler, D. P.*: Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, *165*: 683-689.
- [22] *Zhang, L. X., Enarson, D. A., He, G. X., Li, B., Chan-Yeung, M.*: Occupational and environmental risk factors for respiratory symptoms in rural Beijing, China. *Eur. Respir. J.*, 2002, *20*: 1525-1531.

**Rita Tünde Galántai M.D., PhD.**

**Col. (ret.) (eng.) A. Gachályi DSc.**

### **Effect of organophosphate pesticides on the immune system**

Authors review the effect of organophosphate (OP) pesticides on the immune system. Since OPs are widely used in agriculture and one type of chemical warfare, the nerve agents also belong to this group of chemicals, OPs have potential hazards for the strength of the Defence Forces. The main effect of OPS, the neurotoxicity has been investigated widely but less data can be found in the literature on the immunotoxic effects. The present review calls attention to the effect of OPs on the cells, on the organs and on the different mechanisms of immune response and presents OPs as risk factors for respiratory symptoms and autoimmune diseases.

*Key-words: organophosphate pesticides, immunotoxicity, lymphocytes, autoimmunity, airway hyperreactivity*

*Dr. Galántai Rita Tünde*

*1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.*

*HM Állami Egészségügyi Központ, Központi Laboratóriumi Diagnosztikai Osztály*

## Javaslatok a terápiás gyógyszeres szint monitorozás gyakorlatának korszerűsítéséhez

**Dr. habil. Fűrész József** orvosezredes, D.Sc.,  
**Dr. Karvaly Gellért** gyógyszerész-százados, Ph.D.,  
**Dr. Lakner Géza**

*Kulcsszavak: terápiás gyógyszeres szint-monitorozás, farmakokinetika, farmakodinamika, racionális gyógyszeres kezelés*

Az alkalmazott farmakokinetika egyik hangsúlyos területének számító terápiás gyógyszeres szint monitorozás (TDM) évtizedek óta a gyógyszeres orvoslás fontos eszköze. Elmélete és gyakorlata között azonban mára több szempontból jelentős rés keletkezett: míg az elméleti megalapozás terén még mindig tart a lendületes fejlődés, az eredmények gyakorlatba történő szisztematikus átültetésével, az egységes gyakorlat kialakításával és az ehhez szükséges rendszerek megalkotásával adósak az érintett szakmák. Ennek markáns jele a gyógyszer-mellékhatások nagy gyakorisággal történő, nemritkán súlyos következményekkel járó fellépése és a TDM tudatos, célorientált alkalmazásának hiánya. A TDM napjainkban is a gyógyszerek szűk, ám fontos körének használatát segítő eljárás. Mindamellet számítani kell arra, hogy a közeljövőben az érintett gyógyszerek köre bővül, a TDM szemlélete és a használt módszerek pedig változni fognak. Tanulmányunk elsődleges célja azoknak a problémáknak a feltárása, amelyek a TDM jelenlegi gyakorlatában korlátozzák a kapott eredmények használhatóságát. Bemutatásra kerülnek emellett azok a jelenségek, folyamatok, szempontok, amelyeket a szerzők kulcsfontosságúnak vélnék a korszerű szemlélet kialakításához. Röviden összefoglaljuk a TDM mellett használni javasolt gyógyszereket, gyógyszercsoportokat, végül egy cselekvési tervre vonatkozó javaslatot fogalmazunk meg a szükséges intézményi feltételek, mechanizmusok kialakítására.

### *Rövidítések:*

**AUC:** a vérben mérhető koncentráció idővel szemben történő ábrázolásakor (legtöbbször illesztéssel) kapott görbe alatti terület

**CL:** clearance; a vér (vagy más testnedv) gyógyszertől időegység alatt teljesen megtisztuló térfogata

**$c_{max}$ :** a vegyület által elért legmagasabb koncentráció a vérben (csúcskoncentráció)

**$c_{ss}$ :** többszöri gyógyszerbeadás után kialakuló hipotetikus egyensúlyi koncentráció

**CYP:** citokróm P 450 enzimcsoport

**MIC:** minimális gátló koncentráció; az adott kórokozó szaporodásának gátlására alkalmas legalacsonyabb hatóanyag-koncentráció a kórokozó környezetében

**$t_{0.5}$ :** féleletidő, a csúcskoncentráció elérésétől annak feleződéséig eltelt idő

**TDM:** terápiás gyógyszeres szint-monitorozás

**TI:** terápiás index

**$t_{max}$ :** a gyógyszer beadását követően az adott vegyület csúcskoncentrációjának eléréséhez szükséges idő

**$V_d$ :** látszólagos megoszlási térfogat

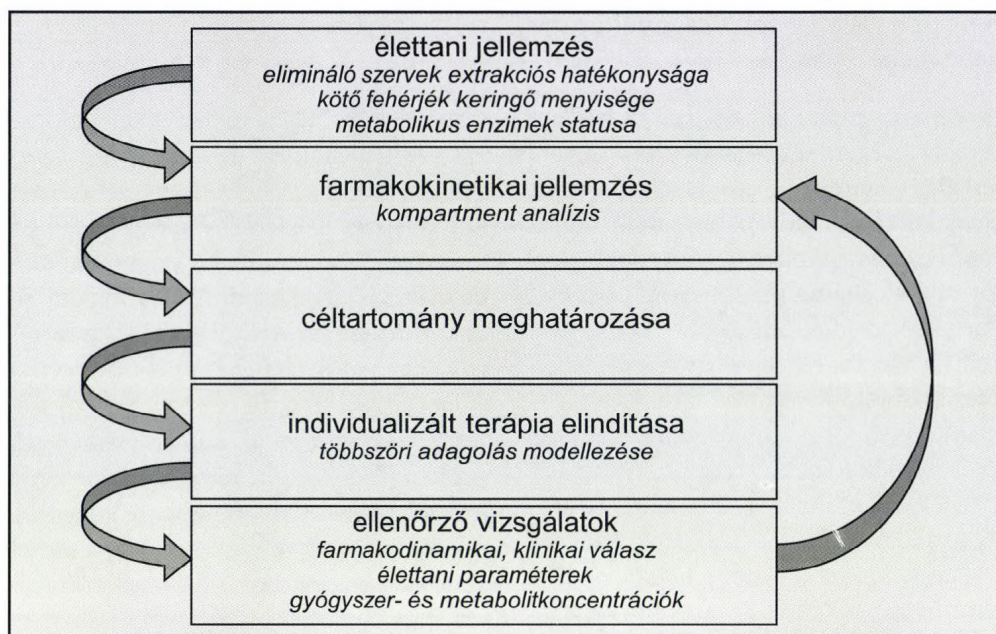
## A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás helyzetének értékelése

A farmakoterápia az orvoslás egyik legalapvetőbb tevékenysége. Az okozott élettani terhelés, valamint a gyógyszerek jelentős egyéni és társadalmi költségei miatt jogi és etikai kötelességünk az ésszerű gyógyszerelés megvalósítása. A kezelés megtervezésekor ennek megfelelően legfőbb vezérelvként kell figyelembe venni, hogy a gyógyszerkészítményekkel szemben támasztott hármas követelmény – minőség, hatékonyság, kedvező előny/kockázat arány – nemcsak a gyártókat és a forgalmazókat, hanem a gyógyító szakembereket is köti, lévén ezeknek a kritériumoknak csak az emberi orvoslásban történő alkalmazás teljes folyamatára vonatkoztatva van értelmük.

A jogos elvárások tükrében korszerűtlennek tekinthető a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás hazai gyakorlata. A TDM-nek, e kifejezetten informatív, a beteg állapotát egyedi módon megjelenítő eljárásnak ezidáig ugyanis nem sikerült olyan teret nyernie, hogy széles körben felmerüljön az igény elméleti háttérének megértésére és a gyakorlati orvoslásba az előnyök és korlátok szem előtt tartásával történő racionális integrálására. A TDM téves koncepció szerinti alkalmazását talán az mutatja a legjobban, hogy az eredmények értelmezési módja sok intézményben azonossá vált a rutin klinikai kémiai vizsgálatok eredményeinél megszokottal. Ez nem hazai sajátosság: az ezredfordulóra hasonló okból nemzetközi viszonylatban is az a helyzet alakult ki, hogy a TDM által kinyert információk túlnyomó részét, általánosan 70–80%-át klinikailag használhatatlannak kellett tekinteni [1]. A szemléletváltás elterjesztése és az ezt tükröző ajánlások publikálása a gondok több mint tíz évvel ezelőtti feltárása óta is lassan halad, így a gyógyszer-szint-meghatározá-

sok azóta sem váltak informatívabbá.

A probléma gyökerét az jelenti, hogy a gyakorlatban TDM elnevezéssel gyógyszer-szint-ellenőrzés történik gyógyszer-szint-monitorozás helyett (és ezt számos könyvfejezet, közlemény rögzíti is). Ez a szemlélet úgy alakult ki, hogy – alapos farmakokinetikai és klinikai farmakológiai kísérletek eredményei alapján, de mégis egy vagy legfeljebb néhány populáció vizsgálatával – közzétették bizonyos gyógyszerekre vonatkozóan az ajánlott mintavételi protokollt és az ún. terápiás tartományt (továbbá ezzel összefüggésben adagolási nomogramokat), és ezeket a gyógyszereket vérkoncentrációik követése mellett kezdték használni. Visszatekintve azonban ez a megközelítés számos előny mellett fontos korlátokkal is rendelkezik; legjelentősebbnek ezek közül a merevségét tartjuk. Ahhoz ugyanis, hogy egy eljárást módosítsunk, vagy egy új eljárást bevezessünk, nagy elemszámú vizsgálatra van szükség. Ez azonban idő- és energiaigényes, valamint rendkívül költséges, az eredmények széles körben történő hatékony kommunikálása pedig egyre nehezebb. Érthetőnek tűnik ezért, hogy a mintavételi protokollok, a terápiás tartományok és az interpretáció az elmúlt 30 évben nem sokat változtak, a TDM mellett adott gyógyszerek köre pedig kevéssel bővült – miközben a klinikai farmakológia szemlélete és eszköztára jelentős fejlődést tud maga mögött. A gyógyszer-szint-ellenőrzés koncepciója nemigen tud mihez kezdeni sem az egyéni élettani környezettel – így a kötőfehérjék szintjével, a metabolizmus során érvényesülő genetikai polimorfizmusokkal, a klinikai státusszal összefüggésben változó szervműködéssel vagy a gyógyszerkölsönhatásokkal –, sem az aktív metabolitok jelenlétével. Az említett merevség miatt tehát ez a megközelí-



**I. ábra:** A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás segítségével végzett terápia individualizálás főbb lépései

tés nem sokat (koncepciójában pedig szinte semmit sem) fejlődött. Emiatt a gyakorlati orvoslás figyelme elterelődött a területről, a TDM egyébként szükséges intézményi háttere hazánkban pedig egyáltalán nem alakult ki.

A gyógyszer-szint értéke önmagában nem több, mint egy szám az emberi szervezet és a gyógyszer kölcsönhatásainak dinamikus rendszerében. Ma már ismert, hogy a rendszer paramétereinek és változóinak ismerete nélkül ez a szám a klinikus számára csekély információt hordoz (1. ábra) [2, 3]. A fenti szemléletet ezért helyettesíteni kell egy olyan megközelítéssel, amely figyelembe veszi ezeket a paramétereket és változókat. Ma már rendelkezésre áll ilyen megközelítés; tanulmányunkban ennek gondolati keretét mutatjuk be. Ez a megközelítés lehetővé teszi, hogy a TDM alkalmazásának célja az egyénre szabott gyógyszeres kezelés beállítása legyen.

A gyakorlat szempontjából a szerzők látókörébe került legfontosabb problémák a következők:

- A gyógyszer-szint-követés és –ellenőrzés igényét felvető klinikai probléma legtöbbször nincs megfelelően dokumentálva, így a gyógyszer-szint vizsgálat kérése konkrét indikáció hiányában, részletes tervezés és a laboratóriumi diagnosztikai szakmával történő konzultáció nélkül, ad hoc módon történik [2].
- A vizsgálatokhoz részben (legtöbbször csak a mérésre vonatkozóan) validált eljárásokat alkalmazunk, nemegyszer figyelmen kívül hagyva a mintavétel, –szállítás és –tárolás körülményeinek szigorú kontrollálását, noha ezek döntő hatást gyakorolnak az analitikai eredményekre [1, 2, 4]. A korszerűségük miatt tévedhetetlennek is hitt analitikai módszerek ellenőrzése nem teljes körű, pedig ennek nagy jelentősége volna a minőségbiztosítás szempontjából.

<i>amikacin</i>	<i>everolimusz</i>	<i>lithium carbonate</i>	<i>risperidone</i>
<i>amiodarone</i>	<i>felbamate</i>	<i>methadone</i>	<i>sirolimus</i>
<i>amitryptiline</i>	<i>flecainide</i>	<i>methothrexate</i>	<i>tacrolimus</i>
<i>carbamazepine</i>	<i>flupentixol</i>	<i>mexiletine</i>	<i>theophylline</i>
<i>chlorpromazine</i>	<i>fluphenazine</i>	<i>mycophenolate mofetil</i>	<i>thioridazine</i>
<i>ciclosporin</i>	<i>gentamicin</i>	<i>olanzapine</i>	<i>tobramycin</i>
<i>clomipramine</i>	<i>haloperidol</i>	<i>oxcarbazepine</i>	<i>trazodone</i>
<i>clozapine</i>	<i>imipramine</i>	<i>phenobarbital</i>	<i>valproic acid</i>
<i>digitoxin</i>	<i>itraconazole</i>	<i>phenytoin</i>	<i>vancomycin</i>
<i>digoxin</i>	<i>ketoconazole</i>	<i>primidone</i>	<i>venlafaxine</i>
<i>disopyramide</i>	<i>lamotrigine</i>	<i>propafenone</i>	<i>voriconazole</i>
<i>donepezil</i>	<i>levetiracetam</i>	<i>quetiapine</i>	
<i>ethosuximide</i>	<i>lidocaine</i>	<i>quinidine</i>	

**I. táblázat:** Magyarországon forgalomban lévő, TDM mellett történő alkalmazásra javasolt farmakonok<sup>1</sup>

• Az aktív metabolitok szerepét a farmakológiai hatás kialakulásában legtöbbször figyelmen kívül hagyjuk (mi több, azok jelenlétéről tudomást sem veszünk), pedig számos farmakon – így számos triciklusos antidepresszáns, továbbá a primidone<sup>1</sup> és a carbamazepine – esetében a koncentráció-hatás összefüggés csak e vegyületek koncentrációjának figyelembe vételével értelmezhető.

• Az említett szemléletbeli merevség miatt rendkívül lassan haladnak azok a vizsgálatok, illetve válnak elfogadottá azok az eredmények, amelyek megfelelő módon értékelik a hatóanyagok vérben mért koncentrációi és a farmakológiai hatások közötti összefüggéseket. Nem csoda ezért, hogy nincs általános konszenzus a TDM mellett alkalmazandó gyógyszerek körére és a TDM indikációira vonatkozóan – aminek azonban következményei vannak. Egyrészt

a klinikusok nagyon kevés támpontot kapnak a gyógyszer-szint-követés alkalmazását illetően. Utalunk ezzel kapcsolatban a klinikai farmakológia, farmakoterápia területén íródott magyar és külföldi szakkönyvek TDM fejezeteinek feltűnő rövidségére vagy teljes hiányára, illetve az azokban nyújtott, jórészt általános információkra, nemkülönben arra, hogy a különböző populációkban mért adatokról milyen kevés közlemény jelent meg (nagyszerű kivételként említjük *Burton* és *mtsai* művét) [5]. A másik következmény, hogy nem azért olyan szűk a TDM mellett alkalmazni javasolt hatóanyagok köre (*I. táblázat*) és bizonytalanok a célértékek, mert minden más hatóanyag esetében létezik egyéb, az egyénre szabott terápia tervezését segítő módszer; épp ellenkezőleg: kevés hatóanyag, betegség esetében sikerült megfelelő vizsgálatot végezni erre vonatkozóan (ld. az új típusú antiepileptikumok, a gomba- és a vírusellenes szerek helyzetét).

<sup>1</sup> A farmakonok említésekor az Országos Gyógyszerészeti Intézet gyógyszeradatbázisában ([www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu)) szereplő hatóanyag-elnevezéseket használtuk.

• Összességében az érintett gyógyszerek gondos alkalmazásának számos feltételét a megfelelő szakmai háttér miatt mellőz-

zük. Hiányoznak a jól definiált és rendszeresen felülvizsgált koncentráció- és egyéb céltartományok, a populációs adatbázisok, a klinikus és a klinikai laboratórium szoros együttműködése, a kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok rutinszerű elvégzése és a velük kapcsolatos összefüggések feltárása, a megbízható, gyors elemzéseket és információ-visszacsatolást lehetővé tevő módszertan és infrastruktúra, mindenekelőtt pedig az igény a kevésbé biztonságos, szűk vagy változó dózistartományban hatékony gyógyszerekkel történő kezelés racionális, bizonyítékokon alapuló individualizálására.

A vázolt helyzetből történő azonnali továbblépés a klinikusok és a klinikai laboratóriumi szakemberek közös felelőssége. Az elnagyoltan megtervezett terápia során ugyanis olyan gyakorisággal lépnek fel nemkívánatos gyógyszerhatások (adverse drug event), hogy az azok által okozott probléma nem hagyható figyelmen kívül. A legriasztóbb adat, hogy e tényezők a halálok sorában a 4–6. helyezést foglalják el, az ellátott idős betegek állapotának romlásában pedig az öt legfontosabb kóroki tényező között szerepelnek [6]. A gyógyszer-melékhatások előfordulásának gyakoriságát a teljes populációban 10%-ra becsülik, ez az arány az eredendően vulnerábilis idősebb korosztályra vetítve még nagyobb. A 65 év feletti akár hétszer akkora gyakorisággal kerülnek nem megfelelő gyógyszerelés miatt kórházba, mint a többi korcsoportba tartozók [7]. 1998 és 2005 között az Egyesült Királyságban a gyógyszerártalmak száma közel másfélszeresére nőtt [8]. Két angliai kórház 2001–2002-es adatainak felhasználásával *Pirmohamed* és *mtsai* ezeket az eseményeket 6,5%-os prevalenciával mutatták ki; becslésük szerint a gyógyszerártalom diagnózissal felvett betegek (ide nem véve a gyógyszerek túladagolása és a compliance

hiánya miatt történő állapotromlást) az ágykapacitások 4%-át lekötötték, mintegy 700 millió euró költséget jelentve az egészségügyi kasszának [9]. Az Egyesült Államokban 2004–2005-ben sürgősségi osztályon jelentkezett betegek 2,3%-ánál diagnosztizáltak adverz gyógyszerhatást, és e betegek 16%-a igényelt fekvőbeteg-intézeti ellátást [7]. Egyes adatok szerint a fekvőbeteg-intézetekbe felvett betegek 3–10%-ában a kezelés elsődleges célja a gyógyszerártalmak gyógyítása [10].

A gyógyszertoxicitás problémája a TDM körébe tartozó gyógyszerek esetében kiemelten fontos. A 2004–2005-ben az Egyesült Államokban sürgősségi osztályra került betegek esetében a TDM vagy más követő eljárás mellett alkalmazandó gyógyszerek (elsősorban az inzulinkészítmények, a warfarin és a digoxin) a gyógyszer-túladagolások 53%-áért, a hospitalizációt igénylő túladagolások 66%-áért voltak felelősek úgy, hogy a gyógyszer-túladagolás a leggyakoribb típusa volt a regisztrált adverz gyógyszerhatásos eseteknek [7]. E gyógyszerek nem megfelelő használata a 65 év feletti korosztályban még kifejezettebb volt: a túladagolások 85%-át, a hospitalizációt igénylő túladagolások 87%-át ezekkel összefüggésben regisztrálták. *Williamson* és *mtsai* kimutatták, hogy a digoxin kezelés kimutathatóan (kb. 4%) okoz klinikai tünetekkel járó intoxikációt, míg az esetek kb. 10%-ában a terápiás tartomány felső határánál nagyobb értéket lehet mérni [11]. A forgalmazó gyógyszervállalat közlése szerint az amiodarone a kezelt betegek 10–17%-ában okoz klinikailag manifesztálódó, potenciálisan fatális pneumonitist [12].

A nemkívánatos hatások súlyosabb formában, illetve nagyobb gyakorisággal történő fellépése azonban nem az egyedüli kockázata a nem individualizált gyógyszeres

terápiának: a kezelni kívánt betegség aluldozírozás miatti progressziója, kiemelve a TDM mellett alkalmazandó gyógyszerek használatát – különösen a szívglikozidokat, az immunszuppresszív szereket és az aminoszteroid antibiotikumokat –, heveny, életet veszélyeztető állapotot eredményezhet. Az USA-ban szűk terápiás indexű gyógyszerekkel kezelt betegek körében nemrég elvégzett felmérés szomorú tanúsága szerint gyógyszer-koncentráció monitorozás nélküli kezelésre került sor a quinidint, digoxint, primidont, procainamidot vagy theophyllint szedő betegek 50%-ában, illetve a carbamazepinnel, phenobarbitallal, phenytoinnal, tacrolimusszal vagy valproic aciddal kezelt betegek 25–50 %-ában [13].

A nem megfelelő medikáció okozta morbiditással, mortalitással kapcsolatos esetek feltárása, dokumentálása és publikálása nem gyakori. Véleményünk szerint ez az egyik fontos oka annak, hogy a TDM jelentőségét az orvosi gyakorlat nem értékeli megfelelően. A TDM alkalmazásának előnyeit kristálytisztán bizonyító tanulmányok hiánya azonban nem lehet kifogás: a gyógyítás megfelelő támogatása érdekében nem mondhatunk le a gyógyszer-szint-monitorozásról, amely az egyetlen eszköz a klinikus kezében ahhoz, hogy rendszeres, közvetlen, egyúttal sokrétű információt kapjon a beteg szervezete és a beadott gyógyszer(ek) közötti kölcsönhatásról, még a klinikai állapot változása előtt a terápia várható hatékonyságáról és biztonságosságáról. Az alábbiakban ezért kísérletet teszünk a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás klinikai gyakorlatával kapcsolatos legfontosabb problémák megfogalmazására. Ezt követően összefoglaljuk a szemléletváltáshoz szükséges legfontosabb ismereteket, végül bemutatásra kerül az a folyamat, amely a terápiára vonatkozóan

valóban releváns információkhoz segíti a klinikust.

## 2. A TDM alkalmazásával kapcsolatos legfontosabb fogalmak és problémák bemutatása

### a. A kulcsfogalmak tisztázása

A terápiás gyógyszer-szint-monitorozásnak ma nincs sem általánosan elfogadott definíciója, sem egységes szemlélete. Az e témában írt egyik legrészletesebb kézikönyv például definíció nélkül tárgyalja bő 800 oldalon a terület számos aspektusát [5]. Hazánkban sincs e problémakörben szakmai konszenzus, ezért a megvalósításra javasolt megközelítés bemutatásához szükségesnek tartjuk mindenekelőtt a legfontosabb fogalmak értelmezését.

**A farmakon és/vagy metabolitja koncentrációjának meghatározása a vérben** egy analitikai kémiai folyamat, amelynek része a mintavétel, a vérminta szállítása, tárolása, méréshez való előkészítése és mérése, valamint az eredménykiadás. A kapott eredménynek önmagában nincs klinikai jelentése és jelentősége.

**A gyógyszer-szint-követés** multidiszciplináris tevékenység, az adagolási rezsim beállításánál hajtjuk végre. Egyszeri beadást megelőző és követő, farmakokinetikai elemzést lehetővé tevő gyakoriságú vérvételt jelent: a vérmintákban meghatározzuk a farmakon (és/vagy metabolitja) koncentrációját. A farmakokinetikai elemzés alapján – az egyéb élettani vizsgálatok eredményeinek figyelembe vételével – modellezzük, hogy a további adagok meghatározott protokoll szerint történő beadása milyen koncentráció-idő görbét eredményezne. Így tervezzük meg a terápiát, amelynek hatékonyságát és biztonságosságát a klinikai válaszok és egyéb diagnosztikai eredmények

alaján értékeljük. A terápia megkezdése után gyógyszer-szint-ellenőrzéseket végzünk, amelyek segítségével a modell helyessége igazolható, a beteg állapotának farmakokinetikát befolyásoló változásai pedig felderíthetők. A gyógyszer-szint-követés elvégzése a terápiás gyógyszer-szint-monitorozást végrehajtó team feladata.

**A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás** olyan multidiszciplináris, szervezetenként is összetett tevékenység, amelyet a terápia egyénre szabásának céljával végzünk olyan esetekben, ahol a gyógyszer tulajdonságai, esetleg a beteg állapota miatt a gyógyszer vérben mérhető koncentrációjának folyamatos ismerete teszi lehetővé, hogy hatékony és biztonságos (vagy elfogadható kockázat-haszon mérleg mentén történő) farmakoterápiát folytassunk. Az International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology általános érvényű, összefoglaló jellegű definíciója szerint a TDM „olyan paraméter laboratóriumi meghatározása, amely megfelelően értelmezve közvetlenül befolyásolja a gyógyszeres terápiát. A mérés általában az alkalmazott gyógyszert célozza egy biológiai mintából, de szubsztitúciós kezelésnél endogén vegyület meghatározása is szerepelhet” [14]. Lakner és mtsai meghatározása szerint a TDM a „hatékony gyógyszeres kezelést támogató szolgáltatás, amely biológiai mintákból származó gyógyszerkoncentráció-mérési adatokkal segíti az egyénre szabott kezelés kialakítását” [15]. A TDM-et a kezelőorvos kezdeményezi, tervezi, koordinálja és használja fel a beteg hatékony gyógyítására; a többi résztvevő diszciplína ehhez nyújt támogatást. A folyamat kezdetén gyógyszer-koncentráció meghatározásokat végzünk a vérben (esetleg más szövetekben), amelyek eredményei

nek és a klinikai válasz figyelembe vételével – matematikai módszerekkel modellezzük a gyógyszer farmakokinetikájának alakulását; ezt követően elindítjuk az egyénre szabott terápiát, és folyamatos gyógyszer-szint-ellenőrzések segítségével tesszük lehetővé a terápia szükség szerinti rugalmas módosítását a megfelelő hatékonyság és biztonságosság elérése érdekében.

#### *b. Az alkalomszerű mintavétellel történő gyógyszer-szint-vizsgálatok korlátai*

A TDM jelenlegi gyakorlata legtöbbször abból áll, hogy a gyógyszerelés megkezdése után alkalomszerű vérvétellel ellenőrizzük, vajon a rendelt hatóanyag koncentrációja irodalmilag megadott tartományba esik-e. Az alkalomszerű kifejezés használatát azért tartjuk helytállóknak, mert bár a mintavétel időpontját a beadáshoz viszonyítva az ajánlások többé-kevésbé rögzítik, nagyon gyakran nem történik mintavétel minden beadáskor, ehelyett a kezelőorvos, amikor indokoltnak gondolja, elrendeli a mintavételt, ugyanúgy, mint a rutin kémia kérésekor. Az egyes gyógyszerbeadásokat megelőző rövid (általában 30 percnél belüli) időszakban vett mintákban mért ún. mélyponti koncentrációt szokás a gyógyszer hatékonyságával, a  $t_{max}$  elteltevel kialakuló csúcskoncentrációt pedig a hatóanyag toxicitásával társítani [16]. A gyakorlati ajánlások utóbbi mérést számos farmakon esetében nem javasolják (pl. digoxin, carbamazepine, lithium, quinidine) [17-20]. Az ok, ami miatt inkább a mélyponti koncentráció mérése célszerű, a hatóanyagok megoszlásának elhúzódása – noha a mélyponti koncentráció, még ha egy-egy klinikai paraméterrel jó korrelációt is mutat, egyéb fontos jellemzőkre, folyamatokra (pl. az elimináció sebességére) önmagában nem enged következtetni. Néhány gyógyszer esetében előnyösnek találták a hatékonyság egyéb időpontban történő –

ún. random – mintavétellel való jellemzését, mivel sem a csúcs-, sem a mélyponthoz való koncentráció nem mutatott jó korrelációt a vizsgált klinikai mutatóval.

Mindegyik mintavételi időponthoz inherens preanalitikai hiba köthető, amelynek várható nagyságát ismerni kell az eredmények megbízhatóságának megítéléséhez. A mélyponthoz való koncentráció mérésekor azt feltételezzük, hogy a gyógyszer legalacsonyabb szintjét határozzuk meg. A következő beadás vagy a mintavétel időpontjának kevésbé precíz betartásakor ettől eltérő eredményt kapunk. Ez különösen a rövid féléletidejű gyógyszerek esetében lehet jelentős (pl. az aminoglikozid antibiotikumok esetében a féléletidő akár 30 perc [21]). A csúcskoncentráció mérésekor a hiba abból ered, hogy a  $t_{max}$  egyenként – sőt, olykor az egyes beadások között is, az állapot vagy a gyógyszerelés, táplálék- és folyadékbevitel stb. jelentős változásaikor – jelentősen eltér (markáns példa erre a phenobarbital, vagy a carbamazepine esete) [22]. Az ajánlásokban a  $t_{max}$  becslésére vonatkozó időtartamok ezért csak támpontnak tekinthetők, valójában csak a  $t_{max}$  egyedi mérése teszi lehetővé a pontos meghatározást. Ennek különösen nagy jelentőségét az adja, hogy a csúcskoncentráció elérése előtti görbeszakasz a legmeredekebb, így a nem megfelelő időzítéssel elkövetett hiba ebben az időszakban lesz a legnagyobb.

A random mintavételre vonatkozó ajánlások fő kockázata, hogy empirikus alapon nyugszanak. Emiatt az időzítés pontossága különösen fontos, az esetleges hiba feltárásához pedig a gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságainak igen részletes ismeretére, nem utolsósorban pedig nagy gyakorlatra van szükség. Ezzel a mintavételi ajánlással lehet találkozni az aminoglikozid antibiotikumoknál napi egyszeri adagolási protokoll

alkalmazásakor, vagy ciclosporin adásakor (ún. C2-idő) [23]. Random mintavételnek tekinthető a digoxin követésekor javasolt eljárás is: eszerint a digitalizálás időszakában egyáltalán nem javasolt a mintavétel, a továbbiakban pedig a disztribúciós fázist követően – legalább 12 órával, de akár 24 órával a beadás után (utóbbi a nadir) – vett mintákban mért koncentrációt tekintik relevánsnak [24].

Az alkalmoszerű mintavétel gyakorlatát tehát két okból kell átalakítani. Egyrészt, mert a klinikus előtt rejtve maradnak azok a folyamatok, amelyek a gyógyszeres terápia hatékonyságát és biztonságosságát az elvárásokhoz képest megváltoztathatják – és minél ritkábban történik a mintavétel, annál inkább érvényes ez. Másrészt pedig mert az ajánlásokban szereplő időtartományokon belüli tetszőleges (és ugyanígy a következetesen, de nem bizonyítékok alapján meghatározott időpontban történő) mintavétellel nyert mintákban mért értékek a gyógyszer-beteg kölcsönhatás folyamatába igen nehezen illeszthetők be, így klinikailag – mint ezt az élet is igazolta – kevésbé relevánsak. Mégsem javasoljuk e mintavételi gyakorlat teljes mellőzését: megtervezetten áthelyezve ugyanis a terápia-individualizálási folyamat elejéről annak végére, jól körülírt és pontos alkalmazásával kevesebb erőforrást igénylő eljárással is jól hasznosítható adatok nyerhetők [21, 25]. Az adott beteg adott állapotára érvényes farmakokinetikai jellemzők meghatározása ugyanis kontextust teremt ahhoz, hogy a klinikai kérdést beadásonként egyszer vett mintában mért koncentráció alapján megválaszoljuk, egyben szilárd támpontot nyújt a mintavétel megfelelő időzítéséhez, az időzítés „tűrőhatárának” megítéléséhez, ami pedig az osztályos élet megszervezését teszi könnyebbé.

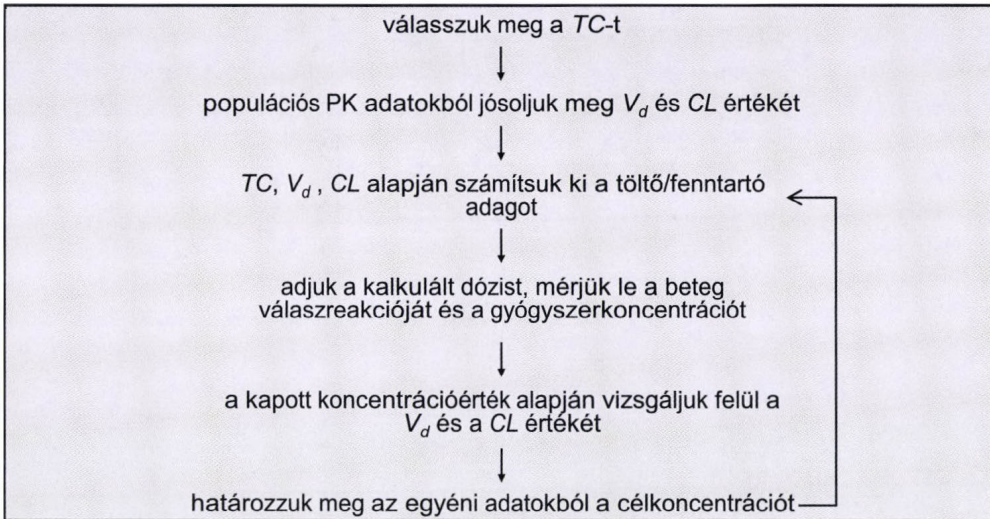
### *c. A terápiás tartomány fogalmának problémája*

A terápiás tartomány (therapeutic range) fogalmának használata gyakori a TDM-mel kapcsolatos ajánlásokban. Ugyanilyen általános azonban e koncepció helytelen értelmezése, mint ahogyan azt számos tanulmány kiemeli [2, 26-28]. A terápiás tartomány ugyanis nem más, mint valamely terápiás és valamely toxikus válasz fellépésének bizonyos populációban meghatározott gyakorisága alapján közölt, tájékoztató intervallum. Ezzel kapcsolatban több dolgot szükséges rögzíteni. Egyrészt ezek a koncentrációhatárok nem kapcsolódnak közvetlenül a terápiás indexhez, így viszonylag széles terápiás tartománnyal találkozhatunk szűk terápiás indexű farmakonoknál (pl. digoxin). Másrészt, olykor nehéz két olyan tanulmányt találni, amely egy adott vegyületre vonatkozóan ugyanazt a terápiás tartományt adja meg, igaz a szakmai szervezetek ajánlásainak egyre gyakoribb megjelenése várhatóan elősegíti ennek egységesebbé válását. Harmadrészt, a terápiás tartomány határainak idézésekor illene mindig megnevezni azt a terápiás, illetve toxikus hatást, amelyek megjelenését figyelték, ezeknek pedig specifikus válaszoknak kellene lenniük. Az észlelt válaszok mi-benlétét azonban az összefoglaló irodalmak nem említik, végső soron magukra hagyva a klinikusokat azzal, hogy betegük állapotát miként értékeljék a TDM eredményei és a terápiás tartomány ismeretében. Végül a terápiás tartomány meghatározása klinikai megfontolásokon alapul, így egyes esetekben a jótékony és káros hatások előfordulási valószínűsége közel áll egymáshoz. Markáns példaként gondoljunk azon citosztatikumokra, amelyek esetében bizonyos súlyos adverz folyamatok (alopecia, myelosuppressio) gyakorlatilag elkerülhetet-

lenek a hatékonysághoz szükséges dozírozás mellett. A toxikus hatások probit-görbéit a legtöbb esetben viszont egyszerűen nem ismerjük, a terápiás tartomány meghatározásakor azt nem veszik figyelembe.

Érthető, hogy a klinikusok a gyógyszer-szintek és a terápiás tartomány koncepciójának értelmezésekor megfelelő szakmai támogatás hiányában a klinikai kémiai értékek normáltartományának koncepcióját vették át. Ez a leképezés azonban hibás, a két fogalom között ugyanis alapvető eltérések vannak. A legfontosabb ezek közül, hogy a gyógyszer-szint-követés eredményeinek értelmezésekor a cél nem az alacsony–normális–magas szintek közötti különbségtétel, hanem a betegre vonatkozó konkrét klinikai problémára adandó válasz megtalálása, illetve a farmakon- (és/vagy metabolit-) koncentráció és valamely gyógyszerhatás közötti szoros összefüggés feltárása. A másik különbség, hogy a gyógyszer-szint-monitorozás során nyert adatok közvetlenül visszacsatolhatók a terápiás (nem a diagnosztikai!) döntési algoritmusba, tehát nem kategorizálási céllal, hanem terápiás predikció alapjaként születnek meg [29]. Lényeges szempont az is, hogy a terápiás tartományok a klinikai kémiai értékek normáltartományát adó populációknál jóval idealizáltabb, szelektáltabb módon nyert populációk egyedeinek vizsgálatával, sokkal kisebb mintákban kapott intervallumok, így ezeknek az értékeknek – mint fentebb említésre került – csak nagyon korlátozottan van közvetlen klinikai relevanciája [26].

A szakma érzekelte ezt a problémát, és – a TDM helyes alkalmazási algoritmusának megalkotásával kapcsolatos törekvések részeként – módosították a terápiás tartomány koncepcióját. A kifejezés helyett az ajánlásokban ma már gyakran a céltartomány (target concentration range, target range)

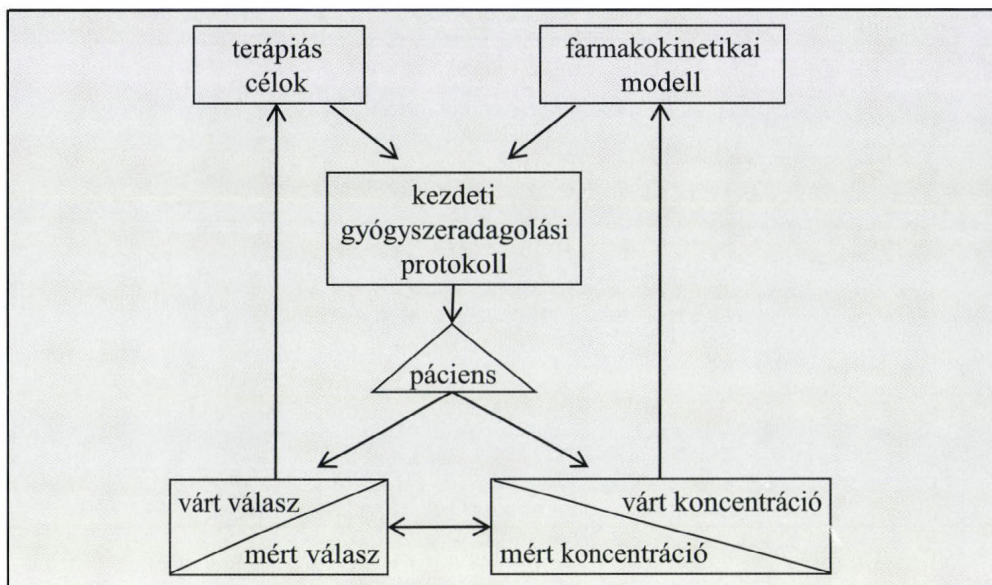


**2. ábra:** A terápiás gyógyszer szint-monitorozás folyamata Katzung szerint. TC: terápiás vérkoncentráció, PK: farmakokinetikai,  $V_d$ : látszólagos megoszlási térfogat, CL: egésztest clearance [32]

kifejezés szerepel [30, 31]. Akármelyik kifejezést is használjuk, tekintettel kell lennünk annak kettős jelentésére. A terápia tervezésének első fázisában, amikor az egyéni farmakokinetikai jellemzők meghatározására még nem került sor, a kérdéses tartományt a populációs adatokból számítjuk. Ezt a tartományt a kezdeti gyógyszeradag meghatározásához használjuk. A kifejezés másik jelentése azonban már az egyénre szabott terápiához kapcsolódik: miután az első adag(ok) beadását követően jobban közelítjük a farmakokinetikai paramétereket és ezek felhasználásával végrehajtottuk a tényleges koncentráció adatokon alapuló görbeillesztést, kapjuk meg bármely időpontra – és bármely koncentrációértékre – vonatkozóan a fontos értéktartományokat ( $t_{max}$ ,  $c_{max}$ ,  $t_{0,5}$ ,  $c_{ss}$ , stb). Katzung szerint egyenesen a racionális, egyénre szabott farmakoterápia alapja az erre épülő célkoncentráció-stratégia (target concentration strategy, target concentration intervention) (2. ábra) [32].

### 3. A gyógyszer szint-monitorozás folyamata

Az I. táblázatban felsorolt hatóanyagok TDM segítségével történő gondos alkalmazását az egyénre szabott és szigorúan kontrollált terápiás folyamat megvalósítása jelenti. Az individualizált farmakoterápia alkalmazásának alapjaként kidolgozásra került egy modell, amely a vezérlésmélet elvein alapul, és számos, a farmakokinetika terén született eredményt használ fel (3. ábra) [33]. A modell bemeneti oldalán a terápiás célok, illetve a populációs adatokból becsült farmakokinetikai paraméterek és konstansok szerepelnek. Ezek segítségével határozható meg a kezdeti gyógyszeradagolás, amelyet azután a klinikai válasz és a mért hatóanyag-koncentrációkból újraszámolt gyógyszerkinetikai egyenletek alapján folyamatosan módosítanak, mindig a klinikai igényhez és a beteg állapotához igazítva. A modell két központi tulajdonsága, hogy **adaptív** (elsődleges szempont a paraméterek és állandók megfelelő

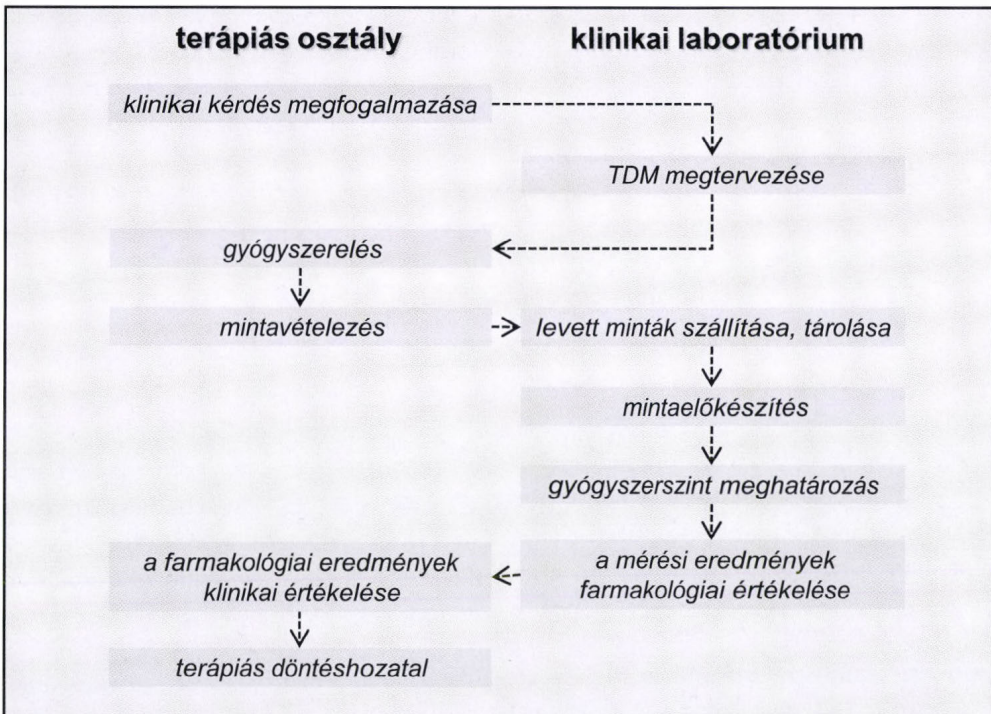


3. ábra: A terápia individualizálás vezérlés-elméleten alapuló folyamatábrája [33]

becslése), valamint hogy a kimeneti oldalon megjelenő eredmények azonnali **viszszacsatolásán** alapul. Lényeges szempont, hogy a modell alkalmazásakor számításba vesszük a mérésből, a görbeillesztésből és az egyedek közötti eltérésekből származó változékonyságot, s a beteg releváns élettani paramétereinek figyelembe vételével farmakostatistikai megközelítést alkalmazunk a várt értékek becsléséhez. A modell valójában az intuitíve működő klinikusi gondolkodásmódot alkalmazza, és a folyamat elemzésével, valamint a döntési szempontok kvantifikálásával segíti a terápia megvalósítását.

A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás a farmakokinetikai információk megszerzéséhez használt legfontosabb eszközként illeszkedik az egyénre szabott terápia megvalósításának folyamatába. A terápia megkezdésekor ugyanis optimális esetben (ma azonban még igen gyakran hiányosan, kis mintaszám alapján) rendelkezésünkre állnak a gyógyszer farmakológiai visel-

kedésével kapcsolatos populációs adatok, valamint a beteg kórtörténete és laboratóriumi vizsgálati eredményei. Ezek alapján születnek az első bemeneti adatok: a kezdeti terápiás célkitűzések és a becsült gyógyszerkinetikai paraméterek. A becsült paraméterek alapján kompartmentanalízist végzünk (ez gyakorlatilag egy számítógépes görbeszimuláció), amely szükséges a kezdeti gyógyszeradagolás meghatározásához. A terápiás célkitűzések és a kapott modell segítségével, a szakmai ajánlásokban szereplő koncentráció céltartományokat figyelembe véve a kezdeti gyógyszerelési protokoll ezután meghatározható. Ezt követően – előre gondosan megtervezett módon zajló – mintavételezéssel információt gyűjtünk a gyógyszer-koncentráció alakulásáról, emellett rögzítjük a terápiás célkitűzések megvalósulását jelző klinikai értékeket is (farmakodinamikai oldal). A releváns élettani-laboratóriumi értékek újramérését követően a kapott gyógyszer-koncentrációk alapján a görbeillesztést pontosítjuk; ennek fényében kerül



**4. ábra:** A terápiás gyógyszerszint-monitorozás folyamata. A részfolyamatok végrehajtása részben a terápiás osztályon, részben a klinikai laboratóriumban történik, minden esetben a TDM-team döntése alapján. A klinikai értékelés és a terápiás döntéshozatal a kezelőorvos hatásköre. A folyamat középpontjában a beteg és a klinikai célkitűzés áll.

sor a gyógyszeradagolás individualizálására és a mintavételezés optimalizálására. A továbbiakban a farmakokinetikai és -dinamikai értékek követésével figyeljük a beteg állapotának alakulását, s ennek megfelelően egyre pontosabb adatok ismeretében – ha szükséges – bármely ciklus végén sor kerülhet a gyógyszeradagolás módosítására (1. ábra).

A terápiás gyógyszerszint-monitorozás folyamatát a 4. ábra mutatja [26]. A folyamatot multidiszciplináris TDM-team hajtja végre. A folyamat első lépése a klinikai kérdés, a probléma megfogalmazása, amely miatt a klinikus a terápia egyénre szabása mellett dönt, és amely a TDM-mel szemben támasztott elvárásokat is magában foglalja. Ez alapján következhet a TDM megter-

vezése az érintett szakmák, intézményileg pedig a klinikai laboratórium bevonásával.

A folyamat során – figyelembe véve a rendelkezésre álló erőforrásokat és a várható költségeket – a TDM-team megtervezi a kezdeti gyógyszeradagolást és a mintavételezéssel kapcsolatos részleteket, valamint megállapítja a kiértékelés kritériumait, a ráfordításokat és az individualizálási folyamat sarokpontjait. A gyógyszer beadását és a mintavételezést a terápiás osztály hajtja végre, pontos dokumentáció vezetésével (e nélkül a vizsgálati eredmények interpretációja rendkívül kockázatos!). A levett minták elszállításában, tárolásában és mérésében a klinikai laboratórium erre a feladatra felkészített munkatársai az illetékesek. Ennek betartása a folyamat si-

kerének egyik záloga: mivel egy alacsony koncentrációban jelen lévő vegyület pontos mennyiségi meghatározása a cél egy rendkívül komplex biológiai közegben, a minták megfelelő kezelése komoly szakértelmet, felkészítést igényel. Nemzetközi felmérések szerint a nem megfelelő mintavételezés és -kezelés a klinikailag irreleváns eredményvel végződő gyógyszer szint követési vizsgálatok egyik fő jellemzője [1].

A mérési eredmények modellbe illesztését a klinikai laboratórium farmakológusa/farmakokinetikusa végzi magas szintű informatikai támogatás mellett. Utóbbinak tartalmaznia kell a statisztikai kiértékelésre lehetőséget nyújtó, összetett függvény-illesztést végrehajtó és adatbáziskezelő alkalmazásokat. Ideális esetben ezek az alkalmazások integráltan működnek a kórházi számítógépes informatikai rendszer részeként. A farmakológiai eredményeket végül a kezelőorvos a terápiás döntést segítő információvá alakítja.

A terápiás gyógyszer szint-monitorozás megfelelő alkalmazásával a koncentráció-időgörbe felvétele és a gyógyszer szintek követése révén a jelenlegi gyakorlattal szemben kétdimenziós képet kapunk a keringő farmakon mennyiségének alakulásáról. Ennek alapján – a párhuzamosan elvégzett klinikai kémiai és farmakogenetikai vizsgálatok eredményeinek felhasználásával – farmakokinetikai elemzés végezhető, amely információt nyújt arról, hogy az előzőekben bemutatott folyamatok a vártnak megfelelően alakulnak-e, és ha nem, melyik szerv működési zavara okozza az eltérő farmakológiai választ. Az elemzés azonban ezen is túlmutat: egyetlen adag beadása után megjósolható, hogy a következő adagok bejuttatása – akár dózismódosítás esetén – milyen koncentráció-idő görbét eredményez. Ezzel egyúttal előre je-

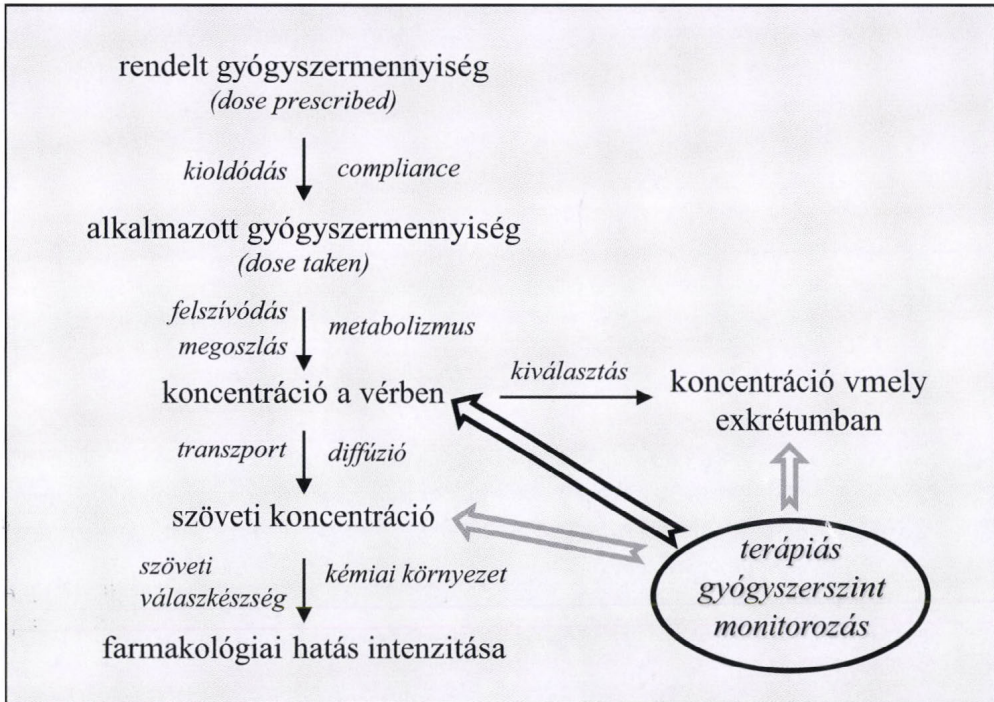
lezhetővé válik a klinikai válasz alakulása is, továbbá lehetőség nyílik arra, hogy beadásonként egyetlen gyógyszer szint-méréssel észleljük a beteg állapotának megváltozását (pl. „harmadik tér” képződését, a vese- és a májfunkció beszűkülését, a gyógyszerek kölcsönhatásait stb.) [21, 28].

Fontosnak tartjuk még egyszer kiemelni, hogy mivel a terápiás gyógyszer szint-monitorozás az elvárható gondossággal történő gyógyszeres kezelés eszköze, alkalmazása a gyógyszerelési folyamatra vonatkozó reális célkitűzéssel és szakszerű végrehajtás révén vezet eredményre. Emiatt hangsúlyozottan nem rutin diagnosztikai eljárásról van szó: a TDM melletti döntést az előnyök és korlátok gondos mérlegelésének kell megelőznie.

#### 4. A TDM alkalmazásának klinikai jelentősége

*a. A gyógyszerhatások egyének közötti eltéréseit eredményező fontosabb farmakokinetikai mechanizmusok*

A gyógyszer szintek követésének klinikai alkalmazási lehetőségeit a farmakonok hatás-kifejtésének jellemzését szolgáló koncepciók segítségével mutatjuk be. A várt klinikai válasz elmaradásának hátterében ugyanis a dózis és valamely hatás várttól eltérő összefüggése (gyakran az összefüggés változékonysága vagy akár hiánya), a nem várt klinikai válaszok kialakulásának hátterében pedig nem várt farmakológiai válasz áll. Ennek feltárására és befolyásolására a TDM mellett alkalmazandó farmakonok esetében célszerű a dózis és a hatás összefüggését dózis-koncentráció (farmakokinetika – „mit tesz a szervezet a gyógyszerrel?”) és koncentráció-hatás (farmakodinamika – „mit tesz a gyógyszer a szervezettel?”) összefüggésekre szétválasztani (5. ábra). Fontos törekvésként említendő meg a perifériás



5. ábra: A terápiás gyógyszer szint-monitorozás kapcsolódása a gyógyszer hatás kifejtésének folyamatához. Hallworth nyomán [27]

szövetekben mérhető gyógyszer szint és a dózis válasz közötti összefüggés feltárása is, ld. például az antibiotikumok adagolásának farmakokinetikai-farmakodinamikai megközelítését [34]. Ilyenkor a gyógyszer-koncentráció időbeli alakulása jelenti az összekötő lánczemet a dózis és a kifejtett hatás között. A TDM a farmakokinetikai folyamatokba enged bepillantást, ezért ezek szerepével célszerű röviden foglalkoznunk.

• **Felszívódás.** *Per os* beadáskor a biohasznosulás jelentős eltéréseket mutat. Az étkezés, a fogyasztott étel(ek) kémiai összetétele számos gyógyszer felszívódásában szerepet játszik a gyomortartalom pH-jának, a gyomor ürülési sebességének és a bélmotilitásnak a megváltoztatása révén, a gasztrointesztinális traktus metabolikus aktivitásának módosításával (grapefruit – amiodarone, ciclosporin, tacrolimus,

everolimus, carbamazepine), illetve a máj véráramlásának fokozásával. Az egyidejűleg szedett gyógyszerek is kölcsönhatásba léphetnek egymással. Mindezek miatt hangsúlyozottan szükséges a gyógyszerbeadás körülményeit rögzítő dokumentáció (étrend, folyadékbevitel, béltraktus állapota, kísérő gyógyszerelés stb.) vezetése! [35]

• **Megoszlás.** A felszívódó hatóanyag számtalan, különböző kémiai tulajdonsággal bíró határfelület által elválasztott folyadék-tér között oszlik meg. A megoszlás mechanizmusai részben ismertek, a legfontosabb általános szempontok a keringő fehérjékhez (albuminhoz,  $\alpha$ 1-glikoproteinhez, lipoproteinekhez) való kapcsolódás, a barrierszöveteken (vér-agy gát stb.) való áthatolás, valamint a szövetekben történő szelektív kumuláció. Számos kórfolyamatot ismerünk, amelyek során a keringő fe-

megnevezés	kötött frakció aránya ↓	kötött frakció aránya ↓
albumin	idős kor, égési sérülés, malignus tumor, cirrhosis, nefrotikus szindróma, terhesség, sebészi beavatkozás, trauma, uraemia, HIV, hyperthyreosis	nem ismert
AGP	cirrhosis	AMI, stroke, enzimiduktorok, égési sérülés, malignus tumor, gyulladás, sebészi beavatkozás, trauma, akut pancreatitis, dohányzás
lipoproteinek	familiaris, alacsony koleszterinbevitel, malignus tumor	obesitas, alkoholizmus, d. mellitus, epeúti obstrukció, transzplantáció

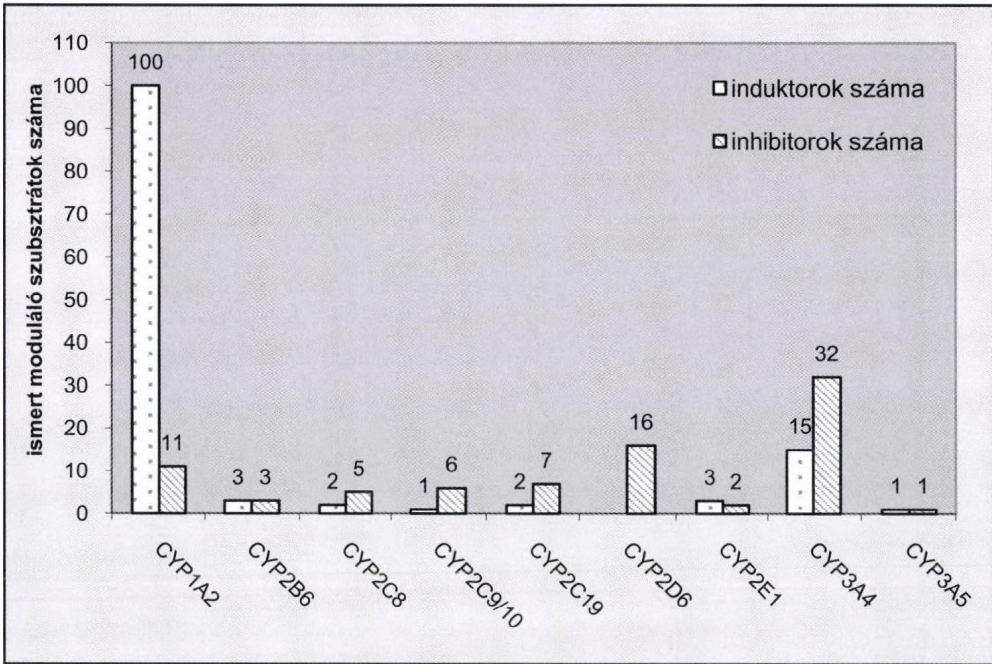
**II. táblázat:** A keringő fehérjékhez kötött gyógyszerfrakció változásának fontosabb körélettani esetei

hérjék mennyisége – vagy akár minősége – megváltozik, ami egyúttal ezek kinetikáját is jelentősen befolyásolja (II. táblázat). Egyes vegyületek esetében a fehérjekötés markáns egyének közötti eltéréseket mutat. A fehérjekötés mértékének és a kötőfehérjék keringő mennyiségének ismerete az adott betegben tehát elengedhetetlen az egyénre szabott terápia tervezéséhez [36]. Nagyon fontos jelenség a „harmadik tér” képződése (third spacing) és a szervek véráramlásának átrendeződése (pl. súlyos szepszis kialakulásakor) is. Mindkét esetben a megoszlás gyökeres átrendeződésével kell számolni; ilyenkor az azonnali, gyors és alapos farmakokinetikai vizsgálatot követő egyénre szabott terápia az egyetlen remény a hatékony kezelésre.

• **Metabolizmus.** A gyógyszer-metabolizmus a vegyületek kémiai szerkezetét átalakító folyamatok összessége, amelynek célja a kiürítés elősegítése. A biotranszformáció spontán kémiai folyamatként is lebonyolódhat, többnyire azonban specifikus enzimek katalizálják. Noha a folyamat a xenobiotikumok inaktíválását célozza, a köztes és a végtermékek farmakológiailag nem feltétlenül inaktívak. „Pro-drugok” esetében az átalakítás elengedhetetlen a terápiás hatás eléréséhez, máskor farmakológiailag aktív, nemegyszer az anyavegyülettől

eltérő hatású termékek keletkeznek. Az aktív metabolitok miatt a hatóanyag-koncentráció változása önmagában tehát nem mindig jelzi a klinikai válasz várható alakulását (pl. carbamazepine, amitriptyline, clomipramine, disopyramide, imipramine, primidone) [17, 19, 22].

**A citokróm P 450 enzimek genetikai polimorfizmusának szerepe.** A metabolikus reakciók biotranszformáló enzimjei közül a citokróm P 450 rendszer tagjai a legjelentősebbek. Az emberi szervezetben azonosított tizenhét CYP családból a CYP1, 2 és 3 működik közre a xenobiotikumok átalakításában. A CYP izoenzimek kódolása genetikailag polimorf, emellett indukálhatók, gátlhatók és telíthetők. A genetikai polimorfizmus és a módosult enzimaktivitás lehetőségét új gyógyszer adásakor ezért mindig tekintetbe kell venni. A metabolizáló kapacitás e változásai adverbis gyógyszerhatások és gyógyszerkölsönhatások klinikailag nagy jelentőségű forrásaiként szerepelnek (pl. a CYP3A-gátlással összefüggő „torsades de pointes” ritmuszavar, vagy az alvadási faktorok polimorfizmusa miatt orális antikoncipiens szedésekor kialakuló mélyvénás trombózis). A genetikai polimorfizmus klinikai jelentőségét a keletkező metabolit mennyisége és aktivitása határozza meg. Genotipizálással vagy



6. ábra: A gyógyszerhatóanyagok átalakításában szerepet játszó Citokróm P 450 (CYP) enzimek induktorainak és inhibitorainak száma Kashuba és mtsai nyomán [38]

fenotipizálással a CYP-enzimaktivitás előzetesen meghatározható [37]. A CYP enzimek genetikai polimorfizmusai kvalitatíve az alábbi beteg-kategóriákat hozzák létre (pro-drugok esetében a megváltozott működés ellenkező hatást vált ki):

- *gyors (extenzív) metabolikus típus:* az aktív enzimet kódoló gén két kópiája működik; szokványos gyógyszeradagokkal megfelelő gyógyszerválaszra számíthatunk;
- *ultragyors típus:* az aktív enzimet kódoló gén több mint két kópiája működik; szokványos gyógyszeradagokkal nem érhető el terápiás koncentráció, elmaradhat a terápiás válasz;
- *átmeneti (intermedier) típus:* az érintett személy homozigóta két csökkent aktivitású vagy heterozigóta egy inaktív és egy csökkent aktivitású alléllal; a gyógyszerválasz a lassú és a gyors fenotípus közötti;

- *lassú típus:* deficiens allélok; a szokványos gyógyszeradagok a vártnál nagyobb koncentrációt és potenciálisan mellékhatásokat okoznak.

A legfontosabb fenotípusosan polimorf aktivitású izoenzimek a CYP1A2 (szubsztátjai: clomipramine, clozapine, haloperidol, imipramine, olanzapine, theophylline), a CYP2C9 (phenobarbital, phenytoin), a CYP2C19 (amitriptyline, imipramine, phenobarbital, phenytoin, primidone) és a CYP2D6 (amitriptyline, clomipramine, clozapine, haloperidol, imipramine). A forgalmazott hatóanyagok több mint 60%-ának metabolizmusában szerepet játszó, az intesztinális CYP-enzimek tömegének 70%-át – a májban 30%-át – alkotó CYP3A4 kódolása a fentiekkel szemben nem polimorf [38].

A CYP-enzimek aktivitását számos hatóanyag befolyásolja (6. ábra). A klinikai

hatás kialakulásában nagy jelentősége lehet annak, ha egy korábban vagy egyidejűleg adott gyógyszer révén indukálódik vagy éppen gátlódik a kérdéses hatóanyag átalakítása. A CYP3A4 15 induktora mellett 32 hatóanyag jelenlétének gátló hatását mutatták ki. A májban a CYP-enzimek teljes mennyiségének 10%-át meghaladó CYP1A2 izoenzim aktivitását legalább 100 farmakon növeli, és több mint 10 csökkenti. A CYP2D6 enzim inhibitoraként 16 farmakont azonosítottak [38].

• **Kiválasztás.** A gyógyszerek és metabolitjaik kiválasztását a vese és a máj mellett a nyálmirigyek, ritkábban pedig más szervek is végzik. Kóros esetben (pl. harmadik tér képződése, jelentős perfúzió-módosulás, vesekárosodás), orvosi beavatkozás eredményeként (pl. excízió, orvosi eszköz jelenléte) vagy gyógyszerinterakció miatt az elimináció útja, mértéke módosulhat. Az elimináció megváltozása az azt megelőző folyamatokra nagy valószínűséggel visszahat; így például a vesefunkció beszűkülésének eredményeként fokozódhat a májban lejátszódó metabolizmus, ami viszont az aktív metabolitok felszaporodásához, végső soron pedig a kreatinin clearance csökkenéséből megjósoltnál nagyobb mértékű (vagy elhúzódó) hatások fellépéséhez vezethet. A gyógyszerhatást az enterális reszorpció megváltozása is módosíthatja, amit tipikusan egyes antibiotikumok idéznek elő.

A gyógyszer fizikai-kémiai tulajdonságai mellett általánosságban a fenti tényezők azok, amelyek meghatározzák a gyógyszer hatáskifejtésének intenzitását és időbeli alakulását. Jelenleg többségében nagyon korlátozott, „kvázi-exploratív” kategóriába tartozó (ilyen pl. a digoxin 2,0 ng/ml feletti koncentrációjának megcélzása pitvarfibrillációban), de legjobb esetben is populációs statisztikai adatokkal rendelkezünk az egyes élettani

paraméterek és a kiváltott hatások közötti összefüggésekre vonatkozóan. Ezek ráadásul jórészt egydimenziós adatok; klinikai körülmények között, nagy populációban felvett dózis-hatás görbék nagyon elvétve állnak rendelkezésre. E téren számtalan feladat áll a klinikai farmakológus szakma előtt [26,28].

#### *a. A terápiás gyógyszerszint-monitorozás alkalmazásának általános esetei*

A gyógyszerszintek monitorozására nincs minden gyógyszer és beteg esetében sem szükség, sem lehetőség. Ezzel együtt a TDM mellett alkalmazandó hatóanyagokra vonatkozóan nincs teljes, általánosan elfogadott lista, noha több klinikai terület értékelte a közelmúltban az eljárás szerepét a terápiában. Az értékelések arra utalnak, hogy bár a gyógyszerszint-követés speciális indikációval alkalmazott klinikai eszköz marad, a TDM mellett használandó gyógyszerek listája folyamatosan bővül. Újdonságnak számít, hogy határozottan gyógyszerszint-monitorozás mellett javasolják egyes atípusos antipszichotikumok (clozapine, doxepin, olanzapine) [39], gombaellenes szerek (kiemelten a flucytosine, az itraconazole és a voriconazole) [40] és az antivirális nelfinavir [3] adását. Intenzíven vizsgálják, hogy az eljárásnak lehet-e szerepe új típusú antiepileptikumok (valproic acid, gabapentin, lamotrigine) és a nemszteroid gyulladáscsökkentők (paracetamol, acetylsalicylic acid) használatában [41]. *Jelliffe* felhívja a figyelmet arra, hogy a TDM mellett adott antibiotikumok körének bővülése is várható [28]. Továbbra is kifejezetten javasolt a gyógyszerszint-követés az immunszuppresszáns szerekkel történő kezelés során [42], valamint egyes kardiovaszkuláris készítmények alkalmazásakor (amiodarone, sotalol, mexiletine, disopyramide, quinidine, perhexiline [19]

(II. táblázat).

*Másokkal egyetértve kifejezetten javasoljuk a feltételek megteremtését ahhoz, hogy az alábbi három alapkritérium együttes teljesülése esetén a gyógyszeres terápiára kizárólag korszerű szemlélet szerint végrehajtott terápiás gyógyszeres szint monitorozás mellett kerülhessen sor.*

- Elsőként, ha a nem megfelelő gyógyszeres kezelés várhatóan a beteg állapotának jelentős romlásához, vagy súlyos mellékhatások fellépéséhez vezet. Szemléletes példaként említjük a digoxint, amely esetében a beadott mennyiség elégtelensége a keringés összeomlásához vezethet, vagy az aminoglikozid és glikopeptid antibiotikumokat, utalva azok nephro- és ototoxicitására. Kiemeljük egyúttal a megváltozott gyógyszerkinetika és a gyógyszerinterakciók lehetséges szerepét is a fenti állapotok létrejöttében.

- A másik fontos feltétel, hogy *legyen igazolt szoros összefüggés a vizsgált koncentrációk vagy az azokból számított értékek és a klinikai hatás között.* Ezt minden hatóanyag esetében az adott indikációra vonatkozóan igazolni kell, hiszen számos jelenség (kumuláció, szöveti barrier jelenléte a vizsgált kompartment és a célszövet között, folyadékterek átrendeződése, masszív gyulladás) okozhatja az egészséges egyénekben talált összefüggések megváltozását [43].

- A harmadik kritérium, hogy a *gyógyszerek követése a kockázat-hatékonyság mérleget tekintve előnyösnek mutathatjon* a terápia-individualizálásban használatos egyéb módszerekkel szemben. Ennek megfelelően nem indokolt a TDM alkalmazása, ha a beadott gyógyszer mennyiség és a klinikai válasz közötti összefüggés elég szoros ahhoz, hogy az adagolási protokoll következtetni engedjen a beteg állapotának ala-

kulására, vagy ha költség, mintavételezés, sebesség, érzékenység stb. szempontjából kedvezőbb vizsgálati módszerekkel a klinikailag releváns információ megszerezhető (pl. érzékenysége miatt előnyösebbnek találták a triciklusos antidepresszánsok által okozott mellékhatások EKG-val történő igazolását [44]).

A TDM klinikai jelentőségét leggyakrabban a vizsgált farmakonok „szűk” terápiás indexével szokás összefüggésbe hozni. E mérőszám azonban szintén az egydimenziós ítéletalkotási gyakorlat terméke. A terápiás és egyéb indexek használata helyett egyelőre szerencsésebbnek tűnik azt kijelenteni, hogy a gyógyszeres szintek követésének egyik fő indikációja olyan, szűk dózistartományban használható gyógyszerek használatával kapcsolatos, amelyek farmakokinetikai jellemzőinek kismértékű változása súlyos, esetleg visszafordíthatatlan következményekkel jár. A farmakokinetika szintjén maradván ez a probléma pl. a fehérjékhez nagymértékben kötődő farmakonoknál jelentkezik. Gondoljuk el, hogy ha egy 90%-ban fehérjéhez kötött jelen levő hatóanyag össz mennyiségének 10%-a a fehérjekötésből leoszorítódik, a szabad frakció megkétszereződik. Bár ez a megjelenő többletmennyiség részben vagy teljesen eliminálódhat (ha nem telítődik az eltávolító szervek extrakciós kapacitása), biztos információt csak a szabad frakció követése nyújt. Ez a probléma felmerülhet pl. a phenytoin, a ciclosporin, a tacrolimus vagy az amitriptyline adásakor. A terápiás dózisban telítődő fehérjekötést mutató gyógyszerek esetében is felléphet azonban ez a jelenség a fehérjék telítettségének elérésekor, vagy a kötő fehérjék keringő mennyiségének megváltozásakor (disopyramide, valproic acid). Az abszorpció vagy a metabolikus aktivitás módosulása szintén okozhatja a gyógyszeres szintek

jelentős megváltozását. A grapefruit és a CYP-enzimcsalád tagjai közötti interakció feltárásának egyik fontos állomását például annak felfedezése jelentette, hogy a felodipin tablettá grapefruitlével történő bevételekor a relatív biohasznosulás 164–469% (!) volt, ez ösztönzött annak kiderítésére, hogy a grapefruit flavonoid és furanokumarin tartalma gátolja az intesztinális CYP3A4 izoenzim működését [35].

A dózis-hatás görbékből számított egydimenziós mutatók (terápiás index, biztonságossági index, terápiás tartomány) használatakor éppen azzal – a terápia szempontjából kulcsfontosságú – szemponttal nem számolunk, amely a fenti jelenségekkel szorosan összefügg: ez a *dózis és a hatásereőség összefüggése*. Ennek az összefüggésnek az ismerete márpedig fontos lenne mind a várt reakció részbeni vagy teljes elmaradásakor (mennyivel kellene növelni az adagot, vagy a beadási gyakoriságot?), mind pedig nemkívánatos tünetek megjelenésekor (hogyan kellene mérsékelni az adagokat úgy, hogy a terápiás hatás megmaradjon?). A populációs vizsgálatok eredményei alapján ezek az összefüggések nagyon elnagyoltan becsülhetők. A megbízható becslés szükséges, de nem elégséges feltétele lenne a kvantális görbék pontos ismerete, ezek azonban a legtöbb gyógyszer esetében nem kerültek humán populációkban (még kevésbé a specifikus szempontok alapján definiált betegpopulációkban) meghatározásra. Így a klinikusra marad annak eldöntése, hogy mihez kezd a vizsgálatok eredményeivel a terápia folytatásakor. Validált, populációs adatokon nyugvó terápiás algoritmusok megjelenése a klinikumban rövid távon továbbra sem várható, ami a terápia egyénre szabásának létező eszközeit, így a TDM-et az adagolási „manőverek” végrehajtásának alapvető eszközeivé teszi.

A TDM használatának fontos területe a nemlineáris, dózis- vagy időfüggő farmakokinetikát mutató farmakonok optimális adagolása is. E szerek egyik markáns példája a phenytoin, elsősorban a metabolizmusát végző enzim korlátozott kapacitása, valamint a CYP1A2 és CYP3A4 indukciója miatt. Meg kell említeni a számos szervben kumulálódó digoxint is, amely elsősorban a szívben és a harántcsíktolt izmokban halmozódik, noha számottevő mennyiségét szűri ki a vese, a máj, az agy és a gasztrointesztinális szervek. Szintén szelektív kumuláció vezet az aminoglikozidok és a glikopeptid antibiotikumok oto- és nefrotoxikus hatásainak kialakulásához. E vegyületek alkalmazásakor az adagolás megtervezéséhez figyelembe kell venni a telítődő élettani egységeket, és amennyire erre mód van, azok státuszát követni kell (pl. vérfehérjék koncentrációja, metabolikus enzimek aktivitása).

A gyógyszer szint-monitorozás olyan hatóanyagokkal történő kezelés optimalizálásánál is nagyszerűen használható, amelyek farmakokinetikája az egyének között számottevő változékonyságot mutat (highly variable drugs). Több vegyületnél ez a felszívódáskor jelentkezik: a ciklosporin biohasznosulása 4–89%, az everolimusé 16–85%, a tacrolimusé 4–93%, a disopyramidé 60–90%, az amitriptyliné 20–70% között ingadozhat [45]. A lidocain esetében a fehérjekötés változékony: a kötött frakciót 33–80% között találták különböző egyéneknél. A CYP-enzimek polimorf genetikai kódolása is nagyszámú farmakon kinetikáját teszi nehezen kiszámíthatóvá.

Az előző szemponttól nem teljesen függetlenül javasoljuk a TDM alkalmazását olyan gyógyszerelés beállítására, ahol kí-

<i>a beteg általános adatai:</i>	<i>nem, nőknél fogamzóképeség; életkor; testsúly; testfelszín</i>
<i>kórtörténeti adatok:</i>	<i>alapbetegség; a gyógyszeres kezelés közvetlen indoka; a beteg klinikai állapota; a beteg válaszkészsége a kezelésre</i>
<i>a kezelésre vonatkozó adatok:</i>	<i>készítmény megnevezése; beviteli mód; adagolás; a terápia időviszonyai: adagolási intervallum, a kezelés megkezdésének időpontja</i>
<i>a farmakokinetikai viszonyok módosulását okozó tényezők jelenléte:</i>	<i>terhesség; kísérő betegségek (különös tekintettel a máj- és vesebetegségekre); kísérő gyógyszerelés</i>
<i>a mintavételezés adatai:</i>	<i>az utolsó gyógyszerbeadás(ok) pontos dátuma, időpontja; a mintavétel(ek) időpontja; a mintavételezés helye és módja</i>
<i>a vizsgálati kérés indoka, klinikai kérdésfeltevés</i>	

**III. táblázat:** A terápiás gyógyszer szint monitorozás részeként elvégzett vizsgálatok kérésekor a kérlőlapon megadandó adatok ([49] nyomán)

sérő (örökletes, krónikus vagy akár orvosi beavatkozás eredményeként fellépő) betegség, az életkor (idősek, újszülöttek) vagy a komedikáció lényegileg változtatják meg a hatóanyag farmakokinetikáját.

A komplett TDM-re vagy egyes részfolyamataira vonatkozó kérések speciális indikációk révén is megfogalmazódhatnak [2,17,31,46-48 nyomán]:

- kétséges a beteg terápiás együttműködési készsége (pl. triciklusos antidepresszánsok);
- töltő és fenntartó dózisok meghatározása;
- adagolás módosításának kontrollálása;
- a gyógyszerelési protokoll változtatásakor potenciálisan fellépő gyógyszerkölsönhatások értékelése;

- gyógyszer-intoxikáció megállapítása, különösen ha a nemkívánatos hatások hasonlóak a betegség okozta tünetekhez;
- hatáselmaradás okának feltárása;
- klinikailag nem magyarázható állapotromlás, állapotváltozás;
- nem specifikus toxicitási tünetek jelentkezése;
- a megszokott betegpopuláción kívülről érkező, „nem típusos” beteg (pl. hazánkban ilyennek tekinthetjük a kaukázusitól eltérő rasszok képviselőit, de ide soroljuk az azonosítatlan etiológiájú betegségben szenvedőket is);
- az átlagostól eltérő parenchymás szervfunkciójú, ezáltal farmakokinetikailag változékonny betegek azonosítása (a polimorf gyógyszer-metabolizmus farmakogenetikai

szűrésénél például az oxidátor fenotípus megállapítására szolgáló tesztvegyület, a lidocain adása után metabolitjának, a monoethylglycinexylidid (MEGX) szintje a májfunkció érzékeny indikátora; az MEGX-szint mérése felvetődött májtranszplantáció kapcsán, részint a transzplantáció időszereiségének alátámasztására, másfelől a donorszerv túlélésének előrejelzésére [49]);

- végül a TDM nemtradicionális alkalmazási területeként említhető olyan gyógyszerek mérése, amelyekre egyáltalán nem állapítottak meg terápiás tartományt: ide sorolható például a koncentráció-idő görbe alatti terület meghatározása daganatellenes szerekkel történő kezelés optimalizálására [49].

A vizsgálati kéréshez, a leletezéshez, az eredmények klinikai értelmezéséhez szükséges adatokat a *III. táblázat* mutatja.

### Következtetések

A terápiás gyógyszerszint-monitorozás egyedülálló módon nyújt információt a klinikusnak a beteg szervezete és az adott gyógyszerek egymásra hatásáról, ami a terápia hatékonyságának és biztonságosságának alapvető szempontja. A benne rejlő lehetőségek kihasználása és az információk téves értelmezésének elkerülése végett azonban fontos, hogy – mint ahogy minden egyéb eljárás esetében is – az elméleti alapok megértésével alkalmazzuk ezt a módszert. Ehhez az alábbi alapvető szempontok figyelembe vételét tartjuk szükségesnek:

- A gyógyszerszint-monitorozás összetett folyamatát az egyénre szabott terápia bevezetése érdekében hajtjuk végre (a gyógyszerszint-ellenőrzés és a compliance tesztelés egyszerű algoritmusokkal elvégezhető). Emiatt a terápiás tartomány koncepciójával és a mérési eredmények klinikai kémiai értékekhez hasonló kezelésével szakítani

kell, ehelyett értékelésüket komplex módon, a terápiás célok és az egyéb diagnosztikai eredmények figyelembe vételével kell elvégezni.

- A TDM keretében végzett mérések kiértékelése nem lehet rutinszerű. Minden alkalommal konkrét klinikai cél kitűzése után kell megtervezni a gyógyszerszint követés menetét. A kapott eredmények felhasználásának módját már a terápia és a vizsgálatok tervezésekor ismerni kell, és végig szem előtt kell tartani. Ezek figyelembe vételével a terápia egyénre szabásának folyamatát minden közreműködő diszciplína területén részletesen, pontosan dokumentálni kell a beteg, a felesleges költségek elkerülése, valamint az eredmények későbbi felhasználásának érdekében [50].

- A TDM melletti gyógyszerelés elméletileg bármely hatóanyag használatakor indokolt lehet. Mindazonáltal a gyógyszerszint-követés alapját a laboratóriumi diagnosztikában használtaknál jobb teljesítőképességű – jobb szelektivitással, érzékenységgel, pontossággal és precizitással rendelkező – analitikai eljárásoknak kell képeznie. Ezek kifejlesztése idő- és költségigényes feladat, ezért fontos, hogy az adott fekvőbeteg-intézet szakterületeihez igazítva kerüljenek azonosításra azok a farmakonok, amelyeket a TDM nyújtotta információk felhasználásával adunk.

- A gyógyszerszintek követését egyéb vizsgálatoknak kell kísérnie a farmakokinetikát befolyásoló élettani rendszerek státuszának feltárására. Így például előre meghatározott összefüggés alapján számításba kell venni a kreatinin clearance-t vagy a szérumelektrolit-szinteket. Meg kell ismerni a gyógyszert metabolizáló enzimek aktivitását is; ennek hiányában akár a beteg életét is veszélyeztethetjük.

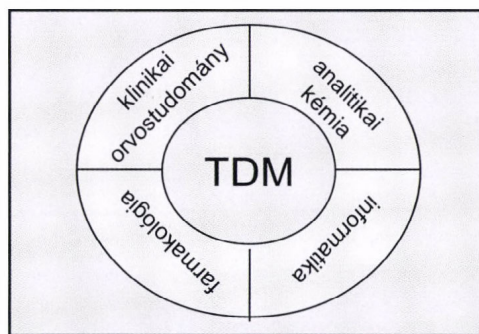
- A TDM multidiszciplináris terület, amely-

nek hatékony művelése a gyógyító orvos, az analitikai kémikus és a klinikai farmakológus tudását és közvetlen, folyamatos együttműködését (egyben azonnali cselekvést és kommunikációt) igényli. A mintavételi eljárások és a minták kezelésével kapcsolatos utasítások kidolgozása, az analitikai háttér biztosítása, valamint a farmakokinetikai kiértékelés a szükséges ismeretek miatt a klinikai laboratórium szakterületéhez tartoznak. Mindez a klinikus terápiás tevékenységének teljes körű, szakszerű támogatását valósítja meg. A TDM harmadik szervezeti pillére az informatikai szolgálat, amelynek feladata a számítógépes modellezés, az adatbázisok, valamint az osztályok és a laboratórium közötti gyors adatforgalmat lehetővé tevő hardverelemek és szoftveralkalmazások biztosítása. E szakmák képviselői alkotják a TDM-teamet, amely a beteg és a klinikai cél szem előtt tartásával az egyes lépésekre vonatkozó konkrét döntéseket meghozza (7. ábra).

- A TDM szolgáltatást célszerű az egészségügyi ellátó intézményen belül centralizálni. Ellenkező esetben, tehát szétszórót kisebb laboratóriumok esetén a tapasztalatok szerint kétségesse válik a mintavételek korrekt időzítése, hiányos lehet a klinikai kérés során az információk közlése, az eredmények kézhezvételével nem feltétlenül történik meg szubterápiás vagy toxicitás okozó kezelési rezsimeknél a terápiamódosítás, így nem valósíthatóak meg a minőségügyi elvárások [51].

A fentiek fogatosítása érdekében az egészségügyi ellátó intézményekben – szűkebb pátriánkban, a HM Állami Egészségügyi Központban és hazánk többi intézményében – az alábbi cselekvési terv mielőbbi megvalósítását javasoljuk:

- Elsődlegesen fontos a gyógyszer-szint-követés mellett adandó farmakonok körének



7. ábra: A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás folyamatában résztvevő szakterületek

megállapítása és e kör rendszeres (javaslatunk szerint negyedévenkénti) felülvizsgálata, frissítése. Erről az osztályoknak naprakész információkkal kell rendelkezniük olyan mélységben, amely megfelelő alapot teremt a vonatkozó gyógyszerekkel történő kezelés egyénre szabásának kezdeményezéséhez. Fontos emellett az egyéb indikációkkal kapcsolatos utasítások – így a gyógyszer-szintek ellenőrzésére, a compliance felmérésére és a speciális vizsgálatokra vonatkozó helyes gyakorlat irányelveinek – kidolgozása is.

- Létre kell hozni a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás területével kapcsolatos feladatokat koordináló, a szakutasításokat és módszertani leveleket kibocsátó multidiszciplináris szakmai testületet (pl. az Intézményi Gyógyszerterápiás Bizottságon belül).

- Meg kell teremteni a személyi feltételeket, amelyek biztosítják, hogy a gyógyszer-szint-monitorozás korszerű, helyes gyakorlata az intézeti betegellátás szerves részévé válhasson.

- Ki kell alakítani azt az eszközrendszert, informatikai hálózatot és kommunikációs mechanizmusokat, amely az osztályok szoros együttműködését ezen a téren le-

hetővé teszi. A klinikai laboratóriumban TDM-centrumot kell kialakítani, amely a területhez tartozó napi feladatokat – a törzsdokumentáció vezetését, a klinikusok támogatását (információkkal, dokumentációval, eszközökkel), a vizsgálatok koordinálását, az adatbázisok kezelését és elemzését, a fejlesztési tevékenységeket végzi.

- El kell kezdeni az érintett területtel kapcsolatos adatbázisok kifejlesztését és az ehhez kapcsolódó adatgyűjtést.
- Fontos a visszacsatolási rendszer kialakítása, amely az adott gyógyszerek alkalmazásával, a folyamatok optimalizálásával, a folyamatban alkalmazott eljárások fejlesztésével kapcsolatos információkat hatékonyan továbbítja, ezzel segítve a racionális terápiás döntést és az osztályos munka megtervezését.

Meggyőződésünk, hogy a fentiek megvalósításának eredményeként a kórházi betegellátásban minőségi javulás fog bekövetkezni, mivel a korszerű TDM bevezetése a farmakoterapiás döntésekhez a klinikus számára bizonyítékokat, szilárd alapot ad, és lehetővé teszi a helytelen következtetések időben történő kiszűrését. Hisszük, hogy ennek egyenes következménye lesz a betegek gyógyulásának gyorsulása, elégedettségük növelése, a gyógyulási statisztikák javulása. A korszerű gyógyszer szint-monitorozás társadalmi haszna pedig abban fog jelentkezni, hogy az ésszerű gyógyszeres kezelés révén az ellátás költségei csökkennek, a rövidebb kórházban töltött idő révén lehetőség nyílik az ágyak jobb kihasználására, végső soron a népességi egészségügyi mutatók javítására.

#### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Szaniszló Judit okl. vegyész-mérnöknek, analitikai

szakmérnöknek a tanulmánnyal kapcsolatos észrevételeiért és értékes javaslataiért.

#### IRODALOM

- [1] Kaplan, L.A.: Standards for laboratory practice: guidelines for the maintaining of a modern therapeutic drug monitoring service. *Clin. Chem.*, 1998, 44: 1072.
- [2] Gross, A.S.: Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 46: 95-99.
- [3] Back, D.J., Khoo, S.H., Gibbons, S.E., Merry, C.: The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV infection. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 52: 89S-96S.
- [4] Hempel, G. (szerk.), Smith, R.M. (sorozatszerk.): Handbook of analytical separations. Volume 5: Drug monitoring and clinical chemistry. Elsevier, 2004.
- [5] Burton, M.E., Shaw, L.M., Schentag, J.J., Evans, W.E. (szerk.): Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- [6] American Medical Association (AMA) Council on Scientific Affairs (CSA): Featured report: Improving the Quality of Geriatric Pharmacotherapy. CSA Report 5, AMA Annual Meeting, 2002.
- [7] Budnitz, D.S., Pollock, D.A., Weidenbach, K.N., et al: National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*, 2006, 296: 1858-66.
- [8] Patel, H., Bell, D., Molokhia, M., et al: Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin. Pharm.*, 2007, 7: 9-19.
- [9] Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S. et al: Adverse drug reactions as cause of admissions to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*, 2004, 329: 15-19.
- [10] Pouyanne, P., Haramburu, F., Imbs, J. L., Bégaud, B.: Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*, 2000, 320: 1036.
- [11] Williamson, K.M., Thrasher, K.A., Fulton, K.B., et al: Digoxin toxicity. An evaluation of current

- clinical practice. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158: 2444-2449.
- [12] Wyeth Pharmaceuticals communication, 2004. december 30. elérhető: [http://www.redorbit.com/news/health/156386/amiodarone\\_toxicity\\_concerns/index.html](http://www.redorbit.com/news/health/156386/amiodarone_toxicity_concerns/index.html) (utolsó elérés: 2009. január 25.)
- [13] *Raebel, M.A., Carroll, N.M., Andrade, S.E., et al:* Monitoring of drugs with a narrow therapeutic range in ambulatory care. *Am. J. Manag. Care.*, 2006, 12: 268-74.
- [14] *Touw, D.J., Neef, C., Thomson, A.H., Vinks, A.A.:* Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci.*, 2007, 13: 83-91.
- [15] *Lakner G., Gachályi B., Singer J. (szerk.):* Klinikai farmakológia. Biostatistikai fogalomtárral. SpringerMed, 2005.
- [16] *Hammitt-Stabler, C.A.:* Before and after: The preanalytical and postanalytical phases of therapeutic drug monitoring. In: *Hammitt-Stabler, C.A., Dasgupta, A. (szerk.):* Therapeutic drug monitoring data. A concise guide 3rd ed. AACCC Press, 2007. pp. 9-14.
- [17] *Linder, M.W., Keck, Jr. P.E.:* Standards of laboratory practice: antidepressant monitoring. *Clin. Chem.*, 1998, 44: 1073-1084.
- [18] *Valdes, Jr. R., Jortani, S. A., Gheorghiane, M.:* Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *Clin. Chem.*, 1998, 44: 1096-1109.
- [19] *Campbell, T. J., Williams, K. M.:* Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 52: 21S-34S.
- [20] *Eadie, M. J.:* Therapeutic drug monitoring - antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 52: 11S-20S.
- [21] *Schentag, J. J., Meagher, A. K., Jelliffe, R. W.:* Aminoglycosides. In: *Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.):* Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 285-327.
- [22] *Garnett, W. R., Anderson, G. D., Collins, R. J.:* Antiepileptic drugs. In: *Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.):* Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 491-511.
- [23] *Leung, C. B., Szeto, C. C., Ho, C. S., Law, W. K.:* Pharmacokinetic advantages of two-hour post-dose cyclosporin a level for the therapeutic drug monitoring in stable chinese kidney transplant recipients. *Nephron*, 2005, 99: 68-72.
- [24] *Schentag, J. J., Bang, A. J., Kozinski-Tober, J. L.:* Digoxin. In: *Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.):* Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 410-439.
- [25] *Petros, W. P., Evans, W. E.:* Anticancer agents. In: *Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.):* Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 617-37.
- [26] *Evans, W. E.:* General principles of clinical pharmacokinetics. In: *Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.):* Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 3-7.
- [27] *Hallworth, M.:* Therapeutic Drug Monitoring. In: *Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B. (szerk.):* Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd ed. Pharmaceutical Press, 2003. p. 148.
- [28] *Jelliffe, R., Schumitzky, A., Bayard, D., et al:* Pharmacokinetic methods for analysis, interpretation, and management of TDM data, and for individualizing drug dosage regimens optimally. In: *Hempel G. (szerk.), Smith, R. M. (sorozatszerk.):* Handbook of analytical separations. Volume 5: Drug monitoring and clinical chemistry. Elsevier, 2004. pp. 129-168.
- [29] *Watson, I., Potter, J., Yatscoff, R., et al:* Editorial. Therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.*, 1997, 19: 125.
- [30] *Thomson, A.:* Why do therapeutic drug monitoring. *Pharm. J.*, 2004, 273: 153-155.
- [31] *Ghiclescu, R. A.:* Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust. Prescr.*, 2008, 31: 42-4.
- [32] *Katzung, B. J. (szerk.):* Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill, 2006.
- [33] *Rodman, J.H., D'Argenio, D.Z., Peck, C. C.:* Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens. In: *Burton, M. E., Shaw, L. M.,*

- Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.): Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 40–59.*
- [34] *Gumbo, T.: Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict outcomes in antibacterial therapy. Curr. Opin. Drug. Discov. Develop., 2008, 11: 32–42.*
- [35] *Ensom, M. H. H., Blouin, R. A.: Dietary influences on drug disposition. In: Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.): Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006, pp. 242–256.*
- [36] *MacKihian, J. J.: Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. In: Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.): Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006, pp. 82–120.*
- [37] *Janmetto, P. J., Laleli-Shahin, E., Wong, S. H.: Pharmacogenomics – Methodologies for genotyping and phenotyping. In: Hempel, G. (szerk.), Smith, R. M. (sorozatszerk.): Handbook of analytical separations. Volume 5: Drug monitoring and clinical chemistry. Elsevier, 2004, pp. 297–319.*
- [38] *Kashuba, A. D. M., Park, J. J., Persky, A. M., Brouwer, K. L. R.: Drug metabolism, transport, and the influence of hepatic disease. In: Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.): Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006, pp. 121–64.*
- [39] *Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry, 2004, 37: 243–65.*
- [40] *Goodwin, M. L., Drew, R. H.: Antifungal serum concentration monitoring: an update. J. Antimicrob. Chemother., 2008, 61: 17–25.*
- [41] *White, S., Wong, S. H. Y.: Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. Clin. Chem., 1998, 5: 1110–23.*
- [42] *Lennard, L.: Therapeutic drug monitoring of cytotoxic drugs. Br. J. Clin. Pharmacol., 2001, 52: S75–S87.*
- [43] *Joukhadar, C., Frossard, M., Mayer, B. X., et al.: Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit. Care Med., 2001, 29: 385–91.*
- [44] *Thanacoody, H. K., Thomas, S. H.: Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. Toxicol. Rev., 2005, 24: 205–214.*
- [45] *Hammitt-Stabler, C. A., Dasgupta, A. (szerk.): Therapeutic drug monitoring data. A concise guide 3rd ed. AACCC Press, 2007. pp. 9–14.*
- [46] *Birkett, D. J.: Therapeutic drug monitoring. Aust Prescr., 1997, 20: 9–11.*
- [47] *Florez, J. (szerk.): Farmacología humana. 3a edicion. Masson, 1997.*
- [48] *Gachályi A., Lakner G.: A farmakogenetikai sajátosságok klinikai jelentősége, terápiás gyógyszer szintkövetés. In: Kerpel-Fronius S. (szerk.): Farmakoterápia. Medicina Kiadó, 2008.*
- [49] *Walson, P. D.: Therapeutic drug monitoring in special populations. Clin. Chem., 1998, 44: 415–419.*
- [50] *Jusko, W. J.: Guidelines for collection and analysis of pharmacokinetic data. In: Burton, M. E., Shaw, L. M., Schentag, J. J., Evans, W. E. (szerk.): Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. pp. 8–29.*
- [51] *Bates, D. W., Soldin, S. J., Rainey, P. M., Micelli, J. N.: Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. Clin. Chem., 1998, 44: 401–407.*

**Col. med. habil. J. Fűrész M.D.M.C.,  
D.Sc.,**

**Capt. pharm. G. Karvaly Ph.D.,**

**G. Lakner M.D., MsC.**

### **Recommendations for improving the practice of therapeutic drug monitoring**

Therapeutic drug monitoring (TDM), a fundamental area of applied pharmacokinetics, has proven to support pharmacotherapy efficiently for decades. Yet there has been an increasing discrepancy between principles and practice. The key to this discrepancy is that a significant proportion of the impressive academic findings and prospects is still waiting to be transferred to clinical practice. Clinicians are generally not provided with uniform guidelines and decision making systems (including criteria lists, algorithms, reference intervals and computational support) for the application of state-of-the-art TDM in hospitals. Symptoms of this discrepancy include the presence and often severe consequences of adverse drug effects as well as the lack of a rational use of TDM.

TDM is currently utilized for aiding the appropriate use of a small number of drugs

and drug groups which, by any means, are very important in therapy. Nevertheless, an increase in the number of relevant drugs as well as further significant improvements in principles and methods are foreseen in the future. It is therefore imperative to face problems, get familiar with novel approaches, and to establish necessary mechanisms and systems for implementing state-of-the-art practice.

Primary aim of current review is to identify key problems related to the present practice of TDM and the limited utility of retrieved information. Phenomena, processes and aspects, considered by the authors to be of outstanding importance for creating a firm concept, are subsequently discussed. A short summary of drugs and drug groups which are supposed to be administered under monitoring is also provided. Finally, a proposition of an action plan is detailed for establishing institutional facilities and mechanisms required for the introduction of the current art of therapeutic drug monitoring in Hungarian hospitals.

*Key-words: therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, pharmacodynamics, rational pharmacotherapy*

*Prof. Dr. Fűrész József o.ezds.*

*1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. t*

## **Katasztrófák felszámolásának egészségügyi vonatkozásairól 9 éves nemzetközi tapasztalatom tükrében**

**Dr. Papp István**

*Kulcsszavak: katasztrófa, katasztrófa-egészségügy, INSARAG*

**A szerző 9 év nemzetközi tapasztalata (Albánia - koszovói háború, India, Irán, Indonézia, Pakisztán- földrengés, Sri Lanka-cunami, Ukrajna - Kárpát-alja árvíz, USA-hurrikán, Libanon-terror cselekmény, Szudán-meningitis járvány) és a szakirodalom áttekintése alapján foglalja össze elsősorban természeti katasztrófák egészségügyi felszámolásával szerzett ismereteit. Részletesen ismerteti a katasztrófák időbeli lefolyásának szakaszait, azok sajátosságait, az egészségügyiek feladatának változását az idő előrehaladtával. Hangsúlyozza a minősített NGO-k szükségességét az ilyen irányú problémák felszámolásában, ismertetve a hivatalos szervezetek rugalmatlanságának okait.**

*Rövidítések és idegen kifejezések jegyzéke:*

**INSARAG**, International Search and Rescue Advisory Group - Nemzetközi kutatási és mentési tanácsadó csoport

**LEMA**, Local Emergency Management Agency – Helyi vészhelyzet-kezelési hatóság

**NGO**, non-governmental organization – nem állami szervezet

**UN OCHA**, United National Office for the Coordination of Humanitarian Affairs – ENSZ Humanitárius Ügyek Koordinációs Irodája

**USAR**, Urban Search And Rescue – Városi kutató és mentő csoport

A katasztrófa definíciója az 1999. évi LXXIV. törvény szerint a következő: a szükséghelyzet vagy a veszélyhelyzet kihirdetésére alkalmas, illetőleg a minősített helyzetek kihirdetését el nem érő mértékű olyan állapot vagy helyzet (pl. természeti, biológiai eredetű, tűz okozta), amely emberek életét, egészségét, anyagi értékeiket, a lakosság alapvető ellátását, a természeti környezetet, a természeti értékeket olyan módon vagy mértékben veszélyezteti, károsítja, hogy a kár megelőzése, elhárítása vagy a következmények felszámolása meghaladja az erre rendelt szervezetek előírt együttműködé-

si rendben történő védekezési lehetőségeit és különleges intézkedések bevezetését, valamint az önkormányzatok és az állami szervezetek folyamatos és szigorúan összehangolt együttműködését, illetve nemzetközi segítség igénybevételét igényli.

A száraz jogi nyelv mellett abban a szakmai megfogalmazások egyetértenek, hogy az adott helyen és időben rendelkezésre álló mentő erők elégtelenek a következmények felszámolásához. Véleményem szerint azonban ezt ki kell egészíteni egy nagyon fontos tényezővel. Katasztrófa helyzetben sérül az infrastruktúra (hírközlés, közlekedés, ivó-

víz és energia ellátás) és sérülhetnek a katasztrófa felszámolásában résztvevő erők (katasztrófa-védelem, tűzoltóság, egészségügyi szolgálat és annak intézményei, a rendvédelmi és önkormányzati szervek). Ennek következtében nehezedik az információszerzés az érintett területről, valamint a meglévő katasztrófa elhárítási tervek végrehajtása. Ezen bővítés alapján könnyebben elkülöníthető a tömeges baleset és a katasztrófa fogalma.

A fentiek tükrében, az elmúlt 9 év nemzetközi és hazai tapasztalataim és elméletei ismeretek birtokában kívánom összefoglalni a katasztrófa elhárítással szerzett ismereteimet, elsősorban annak egészségügyi vonatkozásában.

A katasztrófák többféle módon osztályozhatók. Az egyszerűség kedvéért az alábbi osztályozást alkalmazzuk:

*Természeti:* vihar, árvíz, földrengés, cunami, vulkánkitörés, aszály, stb.

*Antropogén:* Ipari (vegyi, nukleáris)-, közlekedési katasztrófák, járványok, erőszak cselekmények (háború, polgárháború, terrorcselekmények) stb (I. ábra).

A különböző katasztrófáknak más-más az egészségügyi hatása. A következmények függenek a katasztrófa típusától, nagyságától, kiterjedésétől, az érintett terület népességi, domborzati, klimatikus viszonyaitól. Az aktuális évszaktól, időjárástól. Nem utolsó sorban az érintett ország gazdasági és kulturális sajátosságaitól.

Ezektől függetlenül vannak olyan sajátosságok, amelyek jellemzőek egy-egy katasztrófa típusra (I. táblázat).

Az eltérő katasztrófaformák időbeli lefolyása számos hasonlóságot mutat, amelyet a felszámolásuk során figyelembe kell venni[3]. Természetesen az adott szakaszok

hosszát a fentebb leírt tényezők nagymértékben befolyásolják. Egy gazdaságilag erős országot érintő, kisebb kiterjedésű katasztrófa felszámolása lényegesen rövidebb idő alatt lehetséges, mint egy fejletlen országban bekövetkező, nagy területet érintőé.

## **A katasztrófák időbeli lezajlásának szakaszai**

### *I. fázis, a katasztrófa bekövetkezte*

Időtartama változó: percek (földrengés), órák (hurrikán), napok (sík vízi áradások). A katasztrófa típusától függően váratlanul érinti a lakosságot (sárlavina), vagy bizonyos előjelek már megfigyelhetők (vihar, áradás). Az előrejelzés gyorsaságát és pontosságát meghatározza az ország gazdasági fejlettsége. Bár a katasztrófák bekövetkezte több esetben előre jelezhető a tényleges megjelenése mégis hirtelen. (pl. gátszakadás áradás esetén). Az egészségügyi veszteséget befolyásolja, hogy milyen intézkedések előzték meg a bekövetkeztét. A szegény, délszéri országokban szinte menetrendszerű pontossággal érkeznek az áradások, mégis minden évben több ezer halálos áldozatot követelnek. Magyarország közelmúltbeli katasztrófái közül a 2002-s felső-tiszai „beregi” árvíz és gátszakadás még sérülést sem okozott. (Az egyetlen sérült egy, a bontási munkákban résztvevő tűzoltó volt, akinek a hüvelykujja ficamodott ki.)

Az első fázisban szervezett mentésről nem beszélhetünk. Az emberek magukat, közeli családtagjaikat, szomszédait segítik, az rendelkezésükre álló eszközökkel. A legtöbb haláleset és sérülés ebben az időszakban keletkezik [4].

### *II. fázis helyi mentőerők szakasza*

A II. fázisban az ön- és kölcsönös segély mellett a helyi erők által nyújtott mentési

tevékenysége a fő szerep. Ennek hatékonyságát befolyásolja a lakosság ilyen irányú képzettsége, gyakorlottsága. Döntő tényező, hogy a helyi erők milyen mértékben rendelkeznek mentő kapacitással. Milyen felszereltségük volt a katasztrófa előtt, illetve az mennyire károsodott? Az iráni Bam városát sújtó földrengés első perceiben meghalt a polgármester, a tűzoltó- és a rendőr parancsnok. Összedőlt a tűzoltóság épülete, maga alá temetve a korszerű technikai felszerelés nagy részét, illetve a szolgálatos állományt. Jelentős mértékben károsodtak a kórházak is. Ahelyett, hogy sérülteket fogadtak volna, maguk is mentésre szorultak. A 2004-es cunami követően Indonéziában Aceh tartományban az egészségügyi intézmények 61%-a sérült, az egészségügyi személyzet 7%-a meghalt [2].

Ennek a fázisnak a feladata a közvetlen életmentésen kívül a helyzet felmérése, a tájékozódás a károk nagyságáról, a mentés koordinálása. A fenntebb leírtak miatt késhet a központi szervek értesítése, és így tovább halasztódik a külső, adott esetben nemzetközi erők bevonása. A fázis időtartama általában néhány óra, esetleg nap, de befolyásolja, hogy milyen mértékben károsodott az infrastruktúra, elsősorban a hírközlés és a közlekedés. Szintén meghatározó tényező, hogy mekkora a katasztrófa kiterjedése, milyenek a domborzati viszonyok, mekkora a légi felderítési és szállítási kapacitása az adott országnak, illetve a repülési lehetőségeket mennyire korlátozzák a meteorológiai tényezők. Pakisztánban, Kasmírban [1] egy fél Magyarországnyi, magashegyi területet érintő földrengést követően egy héttel is érkeztek olyan sérültek az ellátó helyre akik megelőzően semmilyen szervezett ellátásban nem részesültek. Rokonaik ágygal együtt hozták le őket alig járható ösvényeken (6., 7., 8., *ábra*).

### III. fázis belföldi mentőerők tevékenysége

A belföldi, de más területekről odairányított mentőerők megérkezése.

A katasztrófa megtörténtét követő 6-8 óra, esetleg 1-2 nap. A szervezett, kiterjedt kutató-mentő tevékenység beindulása, szükség esetén nehéz gépek alkalmazásával. Ebben a fázisban képes az egészségügyi szolgálat mobil orvosi segélyhelyek telepítésére, illetve szükségkórházak létrehozására.

A magyar jogszabályok az egyes kórházaknak előírják szükség esetén orvosi segélyhely, illetve szükségkórház telepítését. Az ehhez felhasználható anyagot az Egészségügyi Készletgazdálkodási Intézet biztosítja. Meggondolandó azonban, hogy éles helyzetben ez hogyan működne? A kórházak szakembereinek olyan eszközökkel, gépekkel kellene dolgozni, amúgy is nehéz körülmények között, amelyeket soha nem láthattak. A kijelölt személyzet számára nem biztosított az egyéni védőruha tábori körülményekre! A személyek és az egészségügyi anyagok szállítása is komoly problémát jelenthet.

Az Amerikai Egyesült Államokban, Észak Karolinában 8 kamion van készenlétben – különböző kórházakban, amelyek felszerelésével 48 férőhelyes orvosi segélyhely telepíthető, saját áramforrással, ivóvíz ellátással, klimatizált sátrakkal, stb. Ezt az egyseget a kórház beosztott munkatársai – az orvostól az informatikuson át a villanyszerelőig 1-2 havonta felállítják. Így biztosítható, hogy az államon belül, éles helyzetben valóban 8 órán belül működésképesek legyenek. Egy ilyen felszerelt kamion ára körülbelül 100 millió Ft.

A segélyhelyeken végzik a sérültek első orvosi szakellátását, a szállítási, kiürítési triage megszervezését. Ilyenkor igen nagy számú,

Halál kockázata	Halál több mint sérülés	Sérülés több mint halál
Magas	vihardagály, cunami, sárlavina	földrengés
Alacsony	árvíz	tornádó, hurrikán

**I. táblázat:** Sérülések epidemiológiája

súlyos sérült ellátására kell felkészülni, beleértve politraumatizált, sokkos, crush szindrómás sérülteket is. A betegek között általában nagyobb arányban fordulnak elő gyermekek és idősek, akik nehezebben tudnak menekülni és így a lakosságban előforduló számarányukhoz képest nagyobb százalékban érintettek [7]. Az ellátásánál a katasztrófa-orvostani elveket kell figyelembe venni:

1. a meglévő eszközökkel a lehető a lehető legtöbb sérültet kell megmenteni.
2. az élet megóvása előbbre való a testi épség megőrzésénél, illetve a funkció helyreállítása fontosabb a kozmetikai megfontolásoknál.

Ezzel párhuzamosan gondoskodni kell az életben maradtak, valamint a mentésben résztvevők ivóvízzel, élelmiszerrel, szükség-lakóhellyel történő ellátásáról is. Az egészségügyi szolgálat feladata a járványveszély kialakulásának megelőzése is. Ez általában igen nagy figyelmet kap a média részéről, és igen sok tévhit terjedt el. A gyakorlat azt igazolja, hogy lényegesen kisebb problémát jelent, mint ahogy beállítják. Az „egészséges halottak” valójában nem jelentenek komolyabb veszélyt a túlélőkre. A nehézséget általában a menekülttáborok zsúfoltsága, a nem megfelelő higiénés viszonyok kialakulása jelentik. Ez azonban még nem ebben a fázisban jelentkezik.

Sérülések gyakorisága földrengés esetén	
Fej	15%
Mellkas	8%
Has	1%
Medence	6%
Gerinc	5%
Végtagok	50%
Többszörös	9-17%

**II. táblázat**

#### IV. fázis a nemzetközi erők bevonása

Amennyiben a kialakult helyzet, illetve az adott ország állapota igényli, szükségessé válhat nemzetközi erők bevonása. A katasztrófa típusától függően a segítség személyi és technikai összetétele változó lehet. A nemzetközi segítséget az UNOCHA (UN OFFICE FOR THE COORDINATION OF HUMANITARIAN AFFAIRS) [6] hivatott koordinálni, azonban a gyakorlat azt mutatja, hogy nem mindig képes az elvárásoknak megfelelően működni. Az elképzelés szerint az ENSZ képviselője a helyszínen tájékozódik, egyeztet a helyi erőkkel, informálja a központot a szükségletekről, a központ értesíti a tagországok megfelelő szervezeteit, akik megteszik a felajánlásokat. A központban ezeket összesítik, jeleznek a donor országoknak, hogy konkrétan milyen segítséget várnak tőlük és akkor kezdődik a segélycsapat útjának megszervezése. További idővesztést jelent, hogy a tagállamok jelentős számában a külföldi segítségnyújtásról való döntést az érvényes jogszabály a kormány hatáskörébe utalja. Így egy katasztrófa megtörténte és a kutatómentő csapat elindulás között 4-5 nap is eltelhet. Egnapi utazással még csak az adott ország nemzetközi repülőterén van az egyesség, és mire az érdemi munkát elkezdheti akár egy hét is eltehet, ami nagy mértékben



**1. ábra:** Idős menekült ellátása Albániában a koszovói háború alatt



**2. ábra:** Túlélő kimentése Indiában a földrengést követő 5. napon. A személy sérülések nélkül élte túl.



**3. ábra:** Sérültellátás az indiai földrengés alkalmával a romok között



**4. ábra:** Tömegrendelés Sri Lankán a cunami után egy héttel

cökkenti az eredményességet. 1999-ben a Törökországi földrengés alkalmával Japán egészségügyi csoportot küldött a helyszínre. Egy olyan országban, ahol a földrengésekre igen magas szinten felkészültek, a csoport helyszínre küldéséig 4 napra volt szükség [5].

Az OCHA koordináló tevékenysége is megkérdőjelezhető, hiszen hibába regisztrálja a repülőtéren a beérkező egységeket, a továbbiakban kevés ráhatása van azok munkájára. A nemzetközi erők hatékonyságát meghatározza, hogy a helyi erők (LOCAL EMERGENCY MANAGEMENT AGENCY, LEMA) hogyan használják azt fel. Milyen támogatást (szállítás, üzemanyag ellátást) nyújtanak a számukra, illetve a csoport képességeinek megfelelő feladatot

adnak-e? Véleményem szerint a fent leírt struktúra inkább a helyreállítási fázisban használható. Az önkéntesekből álló NGO-k sokkal rugalmasabbak, és megfelelő diplomáciai támogatással gyorsabban és hatékonyabban tudják végezni munkájukat. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy ezen szervezetek felkészültségét, szakmai tudását, felszerelését nem kellene ellenőrizni és minősíteni, hiszen bármennyire is nem állami szervezetek mégis egy katasztrófa sújtott területen az országukat képviselik!

Az önkéntes csoportoknak nagy anyagi terhet jelent az egészségügyi anyagok készleten tartása, hiszen ha van is pénzük azok megvásárlására, a gyógyszerek, egyszer használatos eszközök felhasználhatósága idővel lejár. Célszerű lenne, ha állami intézmények

segítenének a probléma megoldásában, ahol az egészségügyi anyagok készletezése könnyebben megoldható. Azonban az alapfeltevétel, hogy ezen anyagokhoz szükség esetén, a nap 24 órájában hozzá férhessen a mentőcsapat.

Városi kutató mentő csoportok (URBAN SEARCH AND RESCUE, USAR) részvételére elsősorban az épületek összeomlásával járó káreseményeknél van szükség (földrengés, hurrikán stb.). A csapatoknak képesnek kell lenni a romok alatt rekedt sérültek felkutatására, azok kimentésére (természetesen a nehéz gépeket igénylő feladatokat leszámítva, hiszen olyan légi szállító kapacitással, amely ezek helyszínre juttatására is alkalmas, csak nagyon kevés ország rendelkezik – pl. Oroszország). Az ideális létszám 12-14 fő, ebből 4 fő egészségügyi 2 orvos vagy mentőtiszt, 2 szakasszisztens. A fennmaradó 8 fő: technikai mentő, mentő kutya vezető, logisztikus, szükség esetén tolmács. Ilyen összetétellel biztosítható a folyamatos munkavégzés, megfelelő pihenő idők beiktatásával. Természetesen az egészségügyieknek is rendelkezni kell alapvető műszaki ismeretekkel, illetve a műszakiaknak is képesnek kell lenni szükség esetén az egészségügyi részleg munkájának segítésére. Ezen felül legalább 10 napi önellátás is elvárando az egységtől.

Az USAR egység egészségügyi részlegének elsődleges feladata a csapat által kimentett személyek ellátása, állapotuk stabilizálása, illetve a helyi erőkkel együtt működve a sérüléseknek megfelelő definitív ellátást biztosító helyre történő szállítása. Ezen kívül gondoskodni kell a csapat tagjainak egészségügyi ellátásról. Ez az esetleg előforduló sérülések, akut megbetegedések kezelésén kívül magában foglalja a higiénés szabályok betartatását, a megfelelő táplálkozás, folyadék felvétel ellenőrzését. A bevetések alkalmával a személyzet olyan felfokozott

pszichés állapotban tevékenykedik, amely gyakran erőn felüli munkavégzésre sarkallja őket. Ilyenkor bizony szükség van az egészségügyiek higgadságára. Mivel általában a kutató-mentő bevetések első időszakában konkrét feladata nincs az egészségügyi szolgálatnak, természetesen részt vesznek a technikai jellegű munkákban, illetve a „biztonságos” munkahely létrehozásában, pl. az utóregések figyelésében. Tipikusan ilyen feladat volt az indonéziai Nias-szigeti földrengés, ahol a rendkívüli melegben – zárt ruházatban végzett kemény fizikai munka kimerítette a technikai állományt, ugyan-akkor a stresszhelyzet olyan lelki állapotot eredményezett, hogy ezt maguk nem vették észre. Maguktól nem tartottak volna pihenő időt és nem fogyasztottak volna kellő mennyiségű folyadékot. Fontos további feladat volt az utóregések figyelése, a romterületen dolgozó társak figyelmeztetése, mivel a gépekkel dolgozók nem minden esetben észlelik időben a földmozgásokat.

Az önkéntesekből álló kutató-mentő csoportok tagjainak egy része a mindennapi életben nem végez katasztrófa elhárítási munkát, így a halottak nagy száma, a sérült emberek, a hatalmas pusztulás látványa jelentős lelki megrázkódtatást jelent számukra. A hivatásos mentők, tűzoltók is viszonylag ritkán találkoznak ilyen mértékű káreseményekkel. Bár ezen hatások alól az egészségügyi személyzet sem mentesül, azonban mégis az ő feladatuk a társak pszichés támogatása. Szerencsés lenne, ha a „bevetések” után szakemberek segítenének az átélt élmények feldolgozásában, csökkentve a poszttraumás stressz kialakulásának esélyét.

További feladata az egészségügyi személyzetnek a mentőkutyák ellátása sérülések, illetve megbetegedések esetén. Így fontos, hogy ilyen irányú ismeretekkel is rendelkezzenek.



**5. ábra:** Betegvizsgálat a cunami után Sri Lankán



**6. ábra:** A földrengés után 5 nappal érkezett, addig ellátatlan sérült Kasmírban



**7. ábra:** Fertőzött seb tisztítása Kasmírban



**8. ábra:** Orvosi segélyhely Kasmírban

A lakosság ellátásában csak ezen feladatokat követően vehetnek részt, amennyiben van szabad kapacitás. Ez elsősorban közvetlenül a romterületen történő tevékenység, hiszen a csapatuktól nem távolodhatnak el. (kisebb sérülések ellátása, kötőcserekek stb.) (2., 3. ábra).

A következő táblázat a földrengések során várhatóan kialakuló sérülések gyakoriságát mutatja (II. táblázat).

Az adatokból kitűnik, hogy a nagyszámú fejt-, mellkast-, hasat ért sérülések esetén a 2-3. napon már igen kis eséllyel számíthatunk túlélőre a romok alatt. A kimentett személyeknél elsősorban kiszáradás, crush szindróma illetve végtagi sérülések ellátására kell felkészülni. Ennek megfelelően célszerű az egészségügyi anyagok, felszerelések összeállítása.

Amennyiben a mentőegység a katasztrófát követő 4-5. napon tudja megkezdeni a munkáját az érintett területen a klasszikus USAR tevékenység már igen kis sikerrel biztat. Ilyen esetekben olyan egységet kell küldeni, amelyben zömében egészségügyiek vesznek részt (3/4-1/4 arány.) Azonban a csoport biztonságos működése céljából (őrzés, ivóvíz-, áram szolgáltatás, egyéb logisztika) feltétlenül szükséges, a csoportot műszaki problémák megoldására is képes személyekkel kiegészíteni. A katasztrófát követő 4-5. napon általában már nem kell komoly sérültekre számítani a területen, hiszen azok ellátásra, elszállításra kerültek (4., 5. ábra) [4]. Kivételek azonban előfordulhatnak, mint azt már a kasmíri földrengés kapcsán említettem. Elsősorban a helyszínen maradtak ellátása a feladat. Kisebb sérülések, fertőzött sebek kezelése, akut légúti

és enterális fertőzések jelentik a problémák jelentős részét. A heveny megbetegedések zömében a fiatalabb korosztályból kerülnek ki, míg idősebb korban inkább a krónikus betegségek jelentkezők, mivel az érintettek nem jutnak hozzá rendszeresen szedett gyógyszereikhez, illetve a cudar körülmények rontják állapotukat. Itt elsősorban a hipertónia, légúti és mozgásszervi betegségek, illetve a diabétesz előfordulására kell felkészülni.

Nem elhanyagolható az egyes bőrgyógyászati kórképek jelentkezése, illetve poros, száraz területeken a kötőhártya gyulladás is tömegesen fordulhat elő. Ezeknek megfelelő gyógyszerkészlettel kell felszerelni az egységeket, ügyelve arra, hogy több napra elegendő orvossággal lehessen ellátni a betegeket. Fontos, hogy a gyermekek kezelésére alkalmas formájú és kiszerezésű készítményekkel (szirupok, cseppek) is rendelkezünk!

Elfogadott elv, hogy az érintett lakosságot az eredeti lakóhelyéhez legközelebbi biztonságos helyen célszerű elhelyezni, szükségesszállásokon. Ez lehetővé teszi, hogy aktívan rész vehessenek a kármentesítésben, illetve újjáépítésben. Ezen kívül a családok, közösségek együtt maradása hozzájárul a lelki teher elviseléséhez is. A helyiek találkozása a messziről jött segítőkkel azt sugallja számukra, hogy a „világ” tud az őket ért csapásról, nincsenek egyedül a bajban. Ez erőt ad nekik a probléma feldolgozásában. Számunkra is meglepő módon ezt észleltük az USA-ban is, amikor a Katrina hurrikánt követően végeztünk technikai mentést.

Ebben a fázisban jön szóba a felmerülő epidemiológiai feladatok elvégzése is. Ezen munkában egy külföldi egység csak igen kis mértékben tud részt venni, hacsak nem kifejezetten ilyen szakemberekből áll és ilyen célból kérte a károsult ország egészségügyi vezetése (pl. a magyar katonarvos

csoport tevékenysége Albániában a koszovói háború alatt).

Visszatérő kérdés a védőoltások alkalmazása. Rendkívül nagy felelősséget jelent, hiszen a hűtőlánc folyamatos fenntartása igen nagy probléma tábori körülmények között, és további feladat a megfelelő-, kétoldali dokumentáció amely alatt azt értem, hogy dokumentálni kell egyrészt, hogy kik kaptak védőoltást, másrészt az ellátott személynek is kell adni igazolást, hogy kitől-, mikor-, milyen védőoltásban részesült. Ezek sajnos nem mindig valósulnak meg.

Időben szintén ebben a fázisban merülhet fel egyes specialisták küldése az érintett országba, ( ortopéd-traumatológus, idegsebész, érsebész, égés-sebész, anesztiológus stb.) Gondoskodni kell azonban arról, hogy ezen magasan képzett szakemberek munkájához meglegyenek a tárgyi feltételek. Egy épen maradt helyi kórház személyzetét egészíthetik ki (pl. Indonézia, Banda-Aceh a cunami után, illetve a jogjarkarati földrengést követően) vagy valamelyik centrumban segíthetik a gyógyítást. Egy tábori kórház telepítése több ezer km távolságban igen nagy költséggel jár és ezt csak kevés ország engedheti meg magának.

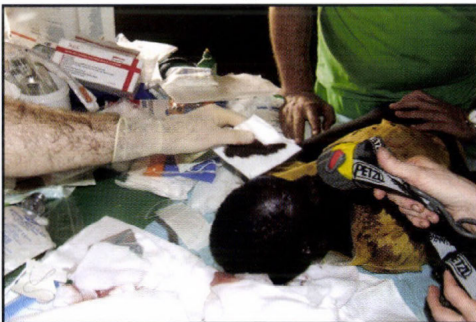
#### *V. fázis a helyreállítás időszaka*

Ez elhúzódóbb problémát jelent az érintett országnak, mint maga a katasztrófa. Időtartama hónapokig, akár évekig is eltarthat, a kár nagyságától, illetve az ország gazdasági helyzetétől függően. (pl. a Katrina hurrikán pusztítása után két évvel még mindig nagyon sokan élnek szükségesszállásokon az USA-ban!). Fokozottan érinti ez az amúgy is fejletlen, szegény országokat. A világ figyelme is elterelődik, a TV stábok újabb szenzációk helyszínére utaznak és a károsultak sok esetben magukra maradnak. Az egészségügyi segítyez



**9. ábra:** Rendelésre várva. Dél-Szudán,  
Nyamlel

is kimerül, hiszen éveken keresztül fenn tartani szinte lehetetlen, és sajnos a világ számos pontján lenne hasonló segítségére szükség akut katasztrófa helyzetektől függetlenül (pl. a dél-szudáni régióban joggal beszélhetünk akár krónikus katasztrófáról is, ahol az aszály és a polgárháború a helyi járványokkal karöltve évek óta szedi az áldozatait) (9., 10., 11. ábra). Az ebben a fázisban nyújtott segélyezés nagy mértékben ki van téve a helyi bürokráciának, és korrupciónak (szomorú tapasztalatokat szereztek erről a magyar karitatív szervezetek a Sri Lankán épített árvaházak esetében). Az újjáépítés feladata egyben a felkészülés egy újabb katasztrófára, hogy az lehetőleg kevesebb áldozattal járjon, illetve elkerülhető legyen. Sajnos a nemzetközi példák nagy része nem erről tanúskodik. A megfelelő árvízvédelmi beruházásokat, a földrengésnek, viharoknak ellenálló épületeket nagyon so-



**11. ábra:** A sérült gyermek az 5. napon.  
Szudán, Nyamlel



**10. ábra:** Fejsérült gyermek Szudán,  
Nyamlel

kan nem képesek megfizetni. Az emberek újjáépítik kunyhóikat az árvíz- földrengés veszélyes területeken, és csak remélik, hogy a közeljövőben nem lesz hasonló csapás.

### Összefoglalás, következtetések

A nemzetközi szinten végzett katasztrófa-elhárítás nagy felkészültséget és tapasztalatot igénylő feladat. A haszna három pontban foglalható össze:

- I. Segítség a bajbajutott embereken.
- II. Tapasztalatszerzés egy hasonló, hazai katasztrófa felszámolásához.
- III. A donor ország nemzetközi megítélését javító cselekedet.

Nemzetközi segítségnyújtás esetén a kiküldendő egység összetételénél figyelembe kell venni az érintett ország igényét, a katasztrófa típusát, a katasztrófa kirobbanása és a várható munkakezdés között eltelt időt, és a donor ország anyagi lehetőségeit.

Véleményem szerint az eddiginél nagyobb támogatásban kell részesíteni azon karitatív szervezeteket, amelyek megfelelő, ellenőrzött felkészültséggel, felszereléssel végeznek ilyen irányú tevékenységet. Az állami szervezetek a rugalmatlanság miatt, csak korlátozottan alkalmasak ilyen tevékenység végzésére.

A nemzetközi tapasztalatokkal rendelkező szervezetek szakembereit érdemes lenne bevonni az itthoni feladatok tervezésébe, felhasználva az évek alatt összegyűjtött tapasztalataikat.

Remélem közleményem segítséget nyújt azoknak akik a jövőben hasonló feladatok végzésére kívánnak vállalkozni.

### Megjegyzés

Nemzetközi tapasztalataimat 1999-2008 között A Magyar Speciális Mentő Egyesület, (Albánia-kosovói háború, India, Irán földrengés, Ukrajna, árvíz), A Baptista szeretetszolgálat „Rescue 24 international team”, (Indonézia földrengés, USA hurrikán, Pakisztán földrengés, Szudán meningitis járvány, Libanon terror cselekmény) valamint a Sri Lankán a cunamit követően tevékenykedő állami delegáció tagjaként szereztem. Ezúton is köszönetemet fejezem ki ezen szervezetek vezetőinek, hogy részt vehettem a munkában.

### IRODALOM

- [1] *Alexander, D.*: Earthquake in Kashmir: A question of responsibilities <http://emergency-planning.blogspot.com/2008/10/earthquake-in-kashmir-question-of.html> (2009. ápr. 30.)
- [2] *Briceno, S.*: Building partnerships a challenge for effective disaster risk reduction WHO Conference on Health Aspects of Tsunami Disaster in Asia. Phuket, Thailand, 2005. máj. 4–6. [http://www.who.int/hac/events/tsunamiconf/presentations/2\\_12\\_health\\_sector\\_disaster\\_reduction\\_briceno\\_ppt.pdf](http://www.who.int/hac/events/tsunamiconf/presentations/2_12_health_sector_disaster_reduction_briceno_ppt.pdf) (2009. ápr. 30.)
- [3] *Gunn, S. W.*: Official inauguration of the Mediterranean Burns Club *Annals of Burns and Fire Disaster*, 1987. vol. 1. No. 1. (Sept) p.7. [4]. *Jeffrey, A.*: Evidence-based disaster medicine [http://www.mebe.org/Docs/Evidence-based\\_disaster\\_medicine\\_qatar\\_2004\\_04\\_10.ppt](http://www.mebe.org/Docs/Evidence-based_disaster_medicine_qatar_2004_04_10.ppt) (2009. ápr. 30.)
- [5] Ministry of Foreign Affairs of Japan Emergency Aid for Earthquake Disaster Relief in the Northwestern Part of Turkey (Bolu) (dispatch of medical teams of the Japan Disaster Relief Team and offering of emergency material aid and emergency grant aid), November 16, 1999, <http://www.mofa.go.jp/announce/announce/1999/11/1116.html> (2009. ápr. 30.)
- [6] *Ország I. (szerk.)*: INSARAG irányelvek BM Országos Katasztrófavédelmi Főigazgatóság Nemzetközi Főosztály. Budapest, 2001, 222 o.
- [7] *Vámos L., Orgován Gy.*: Katasztrófák egészségügyi vonatkozásai. Szakorvosi tanfolyam, 2005. nov.

### I. Papp M.D.

#### Medical concerns of how to solve disasters from the point of international assistance

The author summarizes his 9-year international experience gained at the Albania-Kosovo war; the earthquakes in India, Iran, Indonesia and Pakistan; the tsunami in Sri Lanka; the flood in Ukraine; the terrorist attack in Lebanon and the epidemic of meningitis in Sudan, and shares his knowledge on mitigating the health effects of mainly natural disasters, based on reviewing relevant literature. He elaborates on the periods of disasters and the phases of tasks of medical teams in course of time. He emphasises the important role of qualified NGOs in disasters situation and outlines the reasons of the inflexibility of governmental organizations.

*Key-words:* disaster, disaster-medicine, INSARAG

*Dr. Papp István*

4400 Nyíregyháza, Szt. István út 68.

## **A Crush-szindróma patogenézise, ellátása, napjaink eredményeinek tükrében**

**Dr. Szűcs Endre,  
Dr. Rókus László orvosvezető, Ph.D.**

*Kulcsszavak: crush-sérülés, crush-szindróma, compartment-szindróma, rhabdomyolízis, sokk, HCG, katasztrófa, dialízis*

A II. világháborút követően a természeti és ember által okozott katasztrófa helyzetek menedzselése, a tömeges sérültellátás egyre tudatosabbá vált. Az ilyenkor fellépő sérülések, az emberi szervezetben bekövetkező, sokszor önmagukat erősítő kaszkádokat képeznek, amelyek ezen keringés megzakítása nélkül végül irreverzibilis sokkba torkolhatnak. Az ilyenkor előforduló Crush-sérülések compartment-szindrómát, részben direkt módon, részben utóbbi következtében Crush-szindrómát eredményezhetnek. Előzőek ellátása az interdiszciplináris belgyógyászati kezelés mellett olykor sebészeti kezelést tesz megfontolandóvá. Alappillérei a folyamatnak a rhabdomyolízis, kalcium anyagcsere zavar, akut veszélyt jelentő hyperkalaemia, ill. a következményes akut vese-, - és keringési elégtelenség, amely sok esetben elkerülhetetlenné teszi a dialízist. Utóbbi évek kutatásainak eredménye mind az akut, mind a későbbi fázisban hatékony hepatocita growth factor (citokin) bevezetése a terápiába a renalis, hepaticus sejtregeneráció elősegítése céljából. A témához kapcsolódóan röviden érdemes áttekinteni a békeidőben szükséges szervezési feladatokat, azok begyakorlását, hogy a katasztrófa helyzetekben késlekedés nélkül hatékonyan csökkenthessük a károkat, veszteségeket.

### *Rövidítések:*

CS - Crush-szindróma,  
CoS - compartment-szindróma,  
RML - rhabdomyolysis,  
ARF - akut veseelégtelenség,  
ALS - advanced life support (emelt szintű újraélesztés),  
BLS - basic life support,  
EET- epoxyeicosatrienoic acid,  
HETE - hydroxyeicosatetraenoic acid,  
Ic - intracellularis,  
Cc - koncentráció,  
MOF- multi organ failure (többszervi elégtelenség),  
DIC - disszeminált intravaskuláris koaguláció.

## I. Bevezetés, aktualitás, szakmai történeti áttekintés

Az elmúlt évtizedek természeti katasztrófái, mesterségesen előidézett krízishelyze-  
teit (háborúk, terrorcselekmények) előtérbe  
helyezték a crush-szindróma (CS) klinikai  
jelentőségét. Ezzel párhuzamosan a medi-  
cinában is jobban nyomon követhetővé vált  
e téma szakirodalma. A CS, mint felismert  
jelenség korai írásos dokumentumokban (Ó  
Testamentum, Számok könyve [11:31-35]) is  
megjelenik a zsidó exodus idején bürökkel  
mérgezett fürjek elfogyasztását követően  
fellépő rhabdomyolízis (RML) [1].

1 A szakirodalomban először *Frankenthal*  
1916-ban dokumentálta akut veseelégtelen-  
ség (ARF) kialakulását szórványos vázizom  
sérüléseket követően. Ezen az úton tovább-  
haladva, *Minami* 1923-ban már felvetette a  
myoglobinné szerepét a szindróma kialaku-  
lásában. A II. világháborúban egyidejűen  
fellépő nagyszámú eset miatt került sor a ta-  
paszlatok részletes és széles körű szakmai  
feldolgozására. A londoni villámháború  
(*Blitzkrieg*) alkalmával a bombázás során,  
*Bywaters* és *Beal* 1941-ben a nagyszámú,  
épülettörmelékek alatt rekedteken, tra-  
más sérülteken kialakuló veseelégtelen-  
séget immár CS-nak nevezett kórképként írta  
le a *BMJ*-ben [2]. *Bywaters* és *Popjack* 1949-  
ben experimentális vizsgálatokkal igazolta  
a myoglobinné nephrotoxicitását. *Grossman*  
1974-ben dokumentálta a nem traumás  
RML fogalmát – civilizációs RML-nek  
nevezve. *Knochel* további kutatások során  
(1972, 1974-75, 1981) felismerte a kalcium  
(Ca), a foszfor (P), a húgysav, az alkohol sze-  
repét a szindróma kialakulásában.

## II. Definíciók

Crush-szindróma = *Bywaters' syndrome*  
= traumás RML = (az esetek túlnyomó

többségében) traumatikus rhabdomyolízis  
(főleg vázizmot érintő mechanikus sérü-  
lés, energia ellátási zavar) eredményeképp  
bekövetkező szindróma, mely súlyos ese-  
tekben sokkba, később veseelégtelenségbe  
torkolhat.

*Compartment-szindróma*: anatómiai struk-  
túrák által határolt (csont, fascia) térfogat-  
ban (rekesz) található képletek, bármely  
okból bekövetkező, nyomásemelkedés kö-  
vetkeztében fellépő károsodása.

*Crush-sérülés*: testre, főleg vázizmokra ható,  
hosszantartó nyomás következtében jelent-  
kező kórkép. Súlyossága az érintett izmok  
tömegének nagyságától, ill. a behatási idő  
hosszúságától függ. Lényege: az izomsej-  
tek elvesztik folyadék megtartó képességü-  
ket és folyadéktartamuk szabadon áramlik  
ki az interstíciumba. Következménye az  
interstíciumba történő folyadékvesztés  
miatt kialakult végtag ödéma, súlyos  
hypovolaemia, valamint az izomsejtek tar-  
talmának (myoglobinné, kálium, foszfor) be-  
áramlása az érpályába.

## III. Etiológia

Az RML nem ritka, de még akkor sem  
gondolunk rá, amikor pedig számítanunk  
kellene kialakulására. A szindróma alapját  
képező RML-t közvetlen kiváltó tényezők  
alapján CS-t a következő alcsoportokba so-  
rolhatjuk

1. Traumás CS: közvetlen izomsérü-  
lés; hosszas immobilizálással együtt járó  
izomkompresszió; ischaemia (érelzáródás,  
kompresszió);

2. Nem traumás CS

2.1. Energiaegyensúly zavara

2.1.1. Fokozott energiafelhasználás:

2.1.1.1. Rendkívül intenzív izomműködés (exercionalis RML): megerőltető izommunka, edzés (pl. marathons, body building, military training [squat jump syndrome – guggoló ugrálás], convulsio (GM), tetania, hyperpyrexia, succinylcholin hatás.

### 2.1.2. Energiaellátási zavarok:

2.1.2.1. Csökkent izom oxigenizáció: vér-ellátás zavara: sokk, arteria occlusio, szén-monoxid mérgezés (utóbbi esetben tartós immobilizáció is járulékos tényező),

2.1.2.2. Genetikusan csökkent energia-termelés: myophosphorilase deficientia, carnitin-palmitil transferase deficientia, szénhidrát anyagcsere zavarai, lipid anyagcsere zavarai,

2.1.2.3. Átmeneti energiatermelési elégtelenség: hypoxaemia, alkoholizmus, hyposphataemia, diabéteszes kóma,

3. *Polymyositis, vírusos myositisek, dermatomyositis, vasculitis, myopathiak*

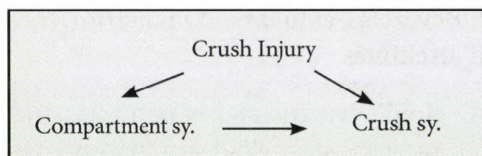
4. *Infekció: vírus: influenza, baktérium: tetanus, sepsis*

5. *Gyógyszerek: – egyes lipidcsökkentő gyógyszerek (statin, fibrát – az arra érzékenyekben), barbiturátok ópiátok, kokain, triciklikus antidepresszánsok, amfetaminok, neuro-leptikumok, Ecstasy tabletta 3.*

6. *Extrém hőmérséklet (hipertermia, hipotermia).*

7. *Egyéb: kígyómarás, rovar, ill.- növényi mérgek, etilén-glikol ivás, égés, alkohol, diabéteszes ketoacidózis, elektromos sokk, neuroleptikus malignus sy, CO intox., vagy pl. hányás miatti alkalózis következtében tetania, majd RML.*

Általában a crush-sérülés önmagában okozza a compartment-sy-t (CoS), vagy a CoS-val együtt okozza a CS-t.



A fentiek miatt érdemes pár szót ejteni a compartment-szindrómáról.

A zárt térben bekövetkező nyomásemelkedés miatt – (a fascia ugyanis meghatározza a térfogatot) kezdetben a vénás elfolyása akadályozott → a nyomás tovább emelkedik → az artériás beáramlás akadályozottá válik → oxigén hiány, sejthalál léphet fel következményes izomelhalással, idegkárosodással, paralízissel. Súlyos esetben végtagvesztés is előfordulhat. A CoS diagnózisát nyomásmonitorozással (ilyenkor a compartment és a diasztolés nyomás / vagy a kapilláris perfúziós nyomás különbsége meghaladja a 30 Hgmm-t) vagy a klinikai tünetek (a sérülés mértékével aránytalan fájdalom, érzészavarok vagy motoros gyengeség, végtag sápadtsága) alapján állapították meg. A hipotenzív betegekben kisebb különbség is tud perfúziós zavarokat okozni [4].

Okai lehetnek: zúzódás (crush injury), fagyás, égés, túlerőltetés, külső kompresszió.

Diagnosztikájában jellemző az „5P’s”: pain, paraesthesia, pressure, pulslessness, passive stretch.

### Terápia

Basic life support (BLS): O<sub>2</sub>; nem emeljük a végtagot, hanem talált, vagy ’kényelmes’ helyzetben rögzítjük; transzport adekvát helyre – traumatológia; NE: jegeljük, mert a fellépő vazokonstrikció tovább rontja az amúgy is fennálló vérellátási zavart.

Advanced life support (ALS): BLS + MO/fentanyl (utóbbi vazodiláció nélkül bizto-

sít fájdalomcsillapítást; iv. folyadék pótlás; mannitol (nyomáscsökkentésre).

Előrehaladott esetben alkalmazható a US Military Protocol: fasciotomy: „dirty” protocol: fascia átvágás, izomrostok tom-pa elválasztása (nem vágása!), valamint az időben elvégzett necrectomia.

Általában traumatológusok javasolják, hogy azok a duzzadt lábú betegek, akiknél felmerül az CoS gyanúja, azonnal kerüljenek nyomásmonitorozásra vagy traumatológiai osztályra a korai diagnózis megállapítására és az izomnekrózis elkerülése céljából [5].

A CS megelőzésére azonnal el kell kezdeni a nagy volumenű intravénás folyadékpótlást, alkalizálás szükség esetén már a sérült teljes kiszabadítása előtt, bármely elérhető vénába (Better protokoll).

Prognózisa: 4-12 óra múlva irreverzibilis, így néha terápiás célból indokolt lehet akár amputáció is a gangréna, szepszis, exitus megelőzésre. Természetesen számolnunk kell azzal hogy CS-ba vezethet, így az ellátás irányát erre a területre is ki kell terjesztenünk.

#### IV. Klinikum

Mint korábban már láttuk, a CS nem más, mint az elnyújtott izomnyomatásból eredő RML szisztémás hatásainak következtében fellépő patológiás állapot [6, 7].

A crush-sérülés következményeit meghatározza:

- a nyomás alatti izom nagysága – min. 200 g szükséges (pl. karsérülés ritkán okoz),
- az elnyújtott kompresszió (min. 1 h, de típusosan 4-6 h);
- károsodott véráramlás mértéke;

A kórkép egyszerűen detektálható az elsődleges ellátás során a következő szimp-tómák alapján:

- sápadt, hideg bőr,
- gyenge, szapora pulzus, vagy akár a pulzus, ill. kapilláris újratelődés hiánya a disztális végtagrészen,
- a fájdalomérzés hiánya az érintett régióban,
- csökkent mennyiségű, sötét színű vizelet, urémia, akut veseelégtelenség miatt (ARF-t 7%-ban okozza CS),
- izomgyengeség az emelkedett K szint miatt,
- az agy csökkent vérrellátása következtében megváltozott tudatállapot, akár coma,
- károsodott cardio-vascularis, respiratorikus rendszer
- végül sokk alarmíró jelei (DIC, MOF).

A sérült terület megbecsülésében használható az égésből ismert kilences szabály, vagy a mostanában inkább használt harmadoló szabály (rule of thirds: egy felső végtag 15%, egy alsó végtag 30%, törzs+fej 10%) [8].

#### V. Patogenezis, laboratóriumi eredmények

##### V.1. Általános szerkezeti reakciók

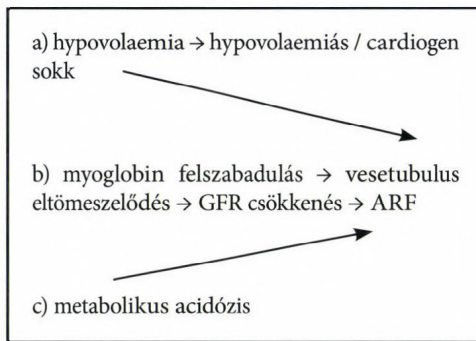
A felvételi, kontroll laborparaméterek egyaránt fontosak a folyamat kinetikája szempontjából.

Talán az egyik leginformatívabb a kreatinin-kináz (CK, ill. a CK/BUN arány) szintje, amely egyenesen korrelál a kálium (K), LDH, foszfor (P, PO<sub>4</sub>, PO<sub>3</sub>), GOT, GPT,

és fordítottan arányos a kalcium (Ca) szinttel (GGT, ALP normális!). A CK szint emelkedésének mértéke előre jósolja a veselégtelenség kialakulásának valószínűségét és a legfontosabb prognosztikai faktor CS-ben. Sejtszintű mechanizmusában a myocardialis infarktushoz hasonlítható, de CS-ben a CK akár több tízezres nagyságrendű. A crush-sérülés behatási ideje és a CS kialakulása közt nem mindig találtak összefüggést – így akár rövid időn belüli kimentés esetén is bekövetkezhet. Általánosságban megállapítható, hogy az elnyújtott kompresszió – átlagban 4-6 óra – már szignifikáns laboratóriumi eltérésekben nyilvánulhat meg. Az azonnali sejtszétrepedés a legkevésbé számottevő. Viszont az első órákban a nyomás alatti izomsejtek ischaemiássá válnak, „ereszteni” kezdenek (leaking). Négy óra után a vérellátás csökkenése miatt (akárcsak fokozott izomtúlterhelésnél), energia ellátás hiánya következtében a sejthártya átteresztővé válik, ill. membrán lízis következik be. A felszabaduló lizozimek további lokális sejtemésztést okoznak, amelyek hatását a kiszabaduló szabad gyökök fokozzák.

Membránsérülést követően (hypoxia, toxinok, baktériumok, idegen anyagok, szövetroncsolás, trauma) elsődleges kaskádok indulnak el: komplement rendszer aktiválódik, foszfolipáz A2, AA, COX1 és COX2, NOS (konstitutív és induktív), prostaglandinok (eikosanoidok: PGE2, TXA2, PGF1, LTb4, EET-k, HETE-k), ill. hisztamin, bradykinin, NO, stb. aktiválódnak.

Tartós nyomás (p) (közvetlen izomsérülés, ill. idegsérülés következményes kapilláris tónus szabályozási zavar) → izomsejt permeabilitás változás + → RML → folyadék veszteség →



Az elsődleges mediátorok aktiválják az:

– endothel sejteket → további mediátorok felszabadulása (pozitív feedback-ek kialakulása),

– granulocytákat → oxigén szabad gyökök (RNS, peroxinitrit)

→ lizosomális enzimek (myeloperoxidase, elastase),

→ szövetbe vándorolnak, további aktiváció révén további mediátorok IL (1, 6), TNF, PAF, stb. aktiválják az immunrendszert: parakrin, autokrin (lipid- és peptid-peroxidáció), stb.

Ezen folyamatok révén lokálisból általános, kóros szervezeti reakció keletkezik. A lehetséges sokk fajtái közül az alábbiak jönnek nagyobb valószínűséggel szóba:

### 1.) Reperfúziós (obstrukciós) sokk

– vértelenség: nagyobb érterület elzáródása (pl. a femorális)

– reperfúzió: mediátorok felszabadulása sérült érterületekről

### 2.) Traumás sokk

Valamennyi kórokat magában foglalhatja, ill. azok kombinációját (így a CS - t)

3.) *Hypovolaemiás sokk* (annak kaskádjával), a keringés centralizációja, mikrocirkuláció zavara.

Szív-pumpa tevékenység elégtelensége (cardiogen sokk) traumát követően hozzájárul a CS-hoz (asthma cardiale), hasonlóan a súlyos acidózis, társuló szeptikus sokkban toxinok képződése, szövődményként embólia kialakulása. Az Astrup vizsgálat metabolikus acidózis képét mutatja – amelyet fentiekén túl laktát, más organikus savak súlyosbíthatnak, amennyiben tüdő-sérülés is fennáll. Hypoxiás respiratorikus komponens (PTX, PE) is jelentkezik, melyhez adott esetben infekció is társulhat.

Később az események közös útra terelődnek, CS-t, CoS-t okozva, MOF-ba (ill. DIC-be is) torkolva [9].

## V.2. Kalcium anyagcsere hipotézis:

Bizonyos megközelítés alapján a központi szerep a transcellularis, intracellularis (ic) kalcium ion (Ca) eltolódáson van.

Normálisan az izomdepolarizáció az endoplazmatikus retikulumból intracellularisan felszabaduló Ca által indukálódik, melynek eredménye az aktin-myosin kötés, és izomkontrakció. A nagy ic szabad Ca koncentráció (cc) a kontrakció triggere, amely energia csökkenést okoz. Fordítva, a relaxáció akkor következik be, amikor a Ca felvétel, megkötés megtörténik az intracellularis (ic) organellumok által, melyhez ATP-t használódik fel.

CS kifejlődésekor excesszív Ca belépés történik az izomsejtbe, az ic Na kilépése mellett. Az emelkedett ic Ca aktiválja a phospholipase A2-t, különböző vazoaktív molekulákat, szabad gyökök keletkezését. Az izomfeszülés következtében másodlagosan Na, Cl, víz áramlik a sejtbe, a sarcoplasmikus membránon át sejt duzzadást, végül izomsejt destrukciót eredményezve.

Az ic Ca túlterhelés károsítja a mitochondrialis funkciót, így a sejt halálához, további izomdestrukcióhoz vezet.

- Amikor masszív kalcifikáció lép fel a nekrotikus izomban, irreverzibilissé válik az intramuscularis Ca akkumuláció. Ilyen mértékű hypokalcaemia jelentősen hozzájárul az aritmiák keletkezéséhez a betegség korai stádiumában (főleg hyperkalaemiával párosulva), egyben görcsöket, izomkontrakciókat kiváltva, ezzel további izomkárosodásokat okozva [6, 7, 10].

## V.3 Akut veseelégtelenség (ARF):

A myoglobin szint emelkedésének oki szerepe van a veseelégtelenség kialakulásában. Megfigyelések szerint kb. 200 g-nál nagyobb izomsérülés során az alfa-2-globulin nem tudja megkötni a myoglobin molekulákat, így az a glomerulus -"filtereket" eltömi. Ugyanakkor a már filtrálódott molekulák a glomerulusban globulin+Fe<sup>2+</sup>-ra bomlik. Az izom Fe<sup>2+</sup> a vesében Fe<sup>3+</sup>-vá alakul, majd további oxidációt előidéző hydroperoxidázok hatására Fe<sup>4+</sup> myoglobinná alakul, ami a tubulus epithel oxidatív destrukcióját (nekrózist) okozza. A szisztémás hipotenzio, ill. lokálisan a vesében bekövetkező vazokonstrikció, és ezek eredményeként fellépő tubularis hypovolaemia, fentiek együttes következményeként akut renalis elégtelenséget okoz [9].

A vese érintettsége ugyanakkor másodlagos jelenség is, hiszen a MOF részét is képezheti („sokk vese”). Ennek során a vazokonstrikció miatt a vizelet mennyisége csökken (perfúziós nyomás ↓, ADH ↑, RAS ↑, aldosteron ↑ vízretenció), tubulus hám pusztulás (csövek elzáródása), anuria, uraemia, dialízis (kóma) léphet fel.

Összefoglalva, az ARF kialakulásában mind a renális (myoglobin, nefrotoxikus ágensek), mind a prerenalis (RML, majd a sokk későbbi stádiumának megfelelően hypovolaemia, kardiális dekompenzáció stb.) komponens szerepet kap.

A myoglobinuria következtében a vizelet vöröses-barna (Coca-cola-szerű) és/ vagy oliguria (<400 ml/24 h), aciduria, uricosuria lép fel – laboratóriumi jellemzője, hogy occult vérzés próbával pozitív a teszt eredmény, de vvt-t nem tudunk benne kimutatni.

Tovább fokozzák a nefrotoxicitást a felszabaduló húgysav, a purinszármazékok, a metabolikus acidózis.

#### V.4. Kardiális érintettség

A felszabaduló aminosavak, foszfor származékok, hyperkalaemia, hypokalcaemia hatásai elsősorban aritmogenitásukban nyilvánulnak meg, de szívelégtelenség révén fellépő kardiális dekompenzáció súlyosbíthatja a fennálló hypovolaemiát, hipotenziót.

#### V.5. Pulmonális érintettség

A hisztamin szint emelkedése lokálisan, szisztémásan vazodilatációt, bronchospazmust okoz, ami a sérülés kapcsán kialakuló metabolikus acidózist respiratorikus komponenssel mélyítheti el.

#### V.6. Haemorrhologia

További változás, hogy az alvadási, a komplement és a fibrinolitikus rendszerek fehérjéinek szintézise fokozódik, ezért a szérum fibrinogén szint a traumás és szeptikus sokkban a folyamat súlyosságát jelzi. Előbbiekhez hozzájárul, hogy a károsodott sejtekből felszabaduló thromboplastin to-

vább fokozza a DIC veszélyét.

Az ischaemia, reperfúzió (I/R) vizsgálatkor, állatkísérletek során, jelentős eltéréseket találtak vörösvértest deformabilitás (csökkent), teljes vér és plazma viszkozitás (emelkedett), a fibrinogén szint és hematokrit tekintetében. Állatkísérletek során megállapították, hogy a ligációt követően az ischaemia alatt álló végtagból vett mintában, a reperfúzió első óráiban, ill. a beavatkozási szakban egyaránt – rheologiailag rosszabb minőségű vér áramlik a test többi részébe, magával sodorva a felszabadult szabad gyököket, káros metabolitokat, stb.

Limitált számú megfigyelések alapján alvadási zavarokat gyakrabban figyeltek meg csonttöréssel járó esetekben, mint anélkül.

## VI. Terápia

Fontos: A terápiát a kiszabadítás előtt kell elkezdeni.

A BLS prehospitalis ellátása során fontos, hogy:

1. Az egészségügyi ellátást a kiszabadítás végző, katasztrófa elhárító egységekkel előzetesen koordináljuk,
2. a sérülteket politraumatizáltakhoz hasonlóan kezeljük,
3. légút biztosítása – pl. por szennyezettség miatt, O<sub>2</sub> adása nem nagy átfolyással, elnyújtott kiszabadítás alatt.

4. Trendelenburg helyzet,

5. testhőmérséklet állandóságának biztosítása.

Az ALS során a kiszabadítást megelőzően szükséges:

1. Erélyes rehidráció: 1 vagy 2 nagy lumenű véna biztosítása, akár centrális vénabiztosítás; 1-2 l/h folyadék (Salina, Ringer-laktát) kiszabadítás előtt bólusban, (idősekben közben pulmonális hangokat ellenőrizni!),

2. Mannisol 1-2 g/ ttkg

a) ozmotikus diuretizálás (FSD kerülése, mert precipitálja a myoglobint a renalis tubulusokban), agyödéma csökkentés

b) szabad gyökök megkötése,

c) intrakompartmentális nyomás csökkentés

3. Alkalizálás: 2 ampulla bikarbonát, kiszabadítást közvetlen megelőzően, ami a  $Fe^{4+}$ -myoglobint bicarbonáttal kevésbé reaktív formává alakítja, egyben tovább keringeti a myoglobint, késleltetve a veseelégtelenséget, hyperkalaemia kialakulását.

4. 10 E Insulin → hyperkalaemia csökkentésére: bejuttatja a sejtekbe,

5. „Albuterol” nebuláren keresztül (B2 agonista bronchodilatator asthmában, COPD-ben)

→ K-t visszaviszi a sejtekbe, gyors hatású, igen effektív (hasonló hatásmechanizmusú szerek nálunk is elérhetőek),

6. EKG monitorozás: hyperkalaemia okozta csúcsos T-k, QRS kiszélesedés → CaCl 1 ampullaadása válhat szükségessé aritmiák kivédése céljából,

7. Fájdalom kontroll: NSAIDs kerülendő, inkább opiátokat (fentanyl ↔ MO vazodilatatót okozhat, súlyosbítva a fennálló relatív hypovolaemiát) [11].

Fentieket követően kezdhető meg a kiszabadítás, majd lehetőség szerint a gyors transzport (akár légi), melynek során ke-

rülni kell a pneumatikus antisokk ruházat használatát.

A hoszpitális ellátás során:

1. a sérülteknek többnapos megfigyelése szükséges, akkor is, ha kismértékűnek tűnik a sérülés, súlyos sérültként kezelendők.

2. a rehidráció során akár 10-12/nap folyadék is szükséges lehet (túltöltést ellenőrizni - CVP) [12].

3. allopurinol adásával csökkenthető a húgysav szintje, ezzel védve a vesét, a myocardium szövetét,

4. az esetlegesen felmerülő sürgős sebészeti teendők elvégzésével – debridement, „preventív” asciotomia – a súlyosabb szövődmények (CoS, amputáció) elkerülhetők [13].

5. alkalizálás tovább (vizelet pH > 6,5),

6. sz.e. dialízis (életveszélyes hyperkalaemia, ARF),

7. hyperbarikus  $O_2$ , perifériás  $O_2$  kínálat, valamint vazokonstriktió révén hatásos

*Beetham* igen jól és viszonylag egyszerűen kivitelezhető, gyakorlati ajánlásokat tesz az olyan esetek felderítésére, ahol fennáll a rhabdomyolysis lehetősége, de a klinikai tünetek nem egyértelműek. Ajánlásai között első helyen a szérum/plazma CK aktivitás meghatározása áll. A beszállítást követő 3 órán belül CK meghatározást kell végezni, és 12 óra múlva meg kell ismételni a vizsgálatot. Ha egyik esetben sem éri el a CK aktivitás a referencia tartomány felső határértékének harmincszorosát, akkor a szokványos klinikai ellátáson felül nincs szükség egyébre a beteg gyógykezelésében. Ha az első vagy a második CK aktivitás meghatározás eredménye megha-

ladja fenti értéket, akkor fel kell készülni a rhabdomyolysis következményeinek, elsősorban az akut veseelégtelenség megelőzésére. Ide tartozik a szérum kreatinin és kálium rendszeres ellenőrzése, klinikailag pedig a folyadékpótlás, a jó diurézis további fenntartása, összhangban a beteg általános állapotával. Jelentősen emelkedett kaliumszint, toxinok esetén akár napi többszöri, sürgős hemofiltráció, hemodialízis válhat szükségessé a vesefunkció visszatéréséig.

Tapasztalatok szerint a halál leggyakoribb okai a hyperkalaemia, az infekciók, de maszszív szövetsérülés esetén számolnunk kell DIC okozta komplikációk fellépésével is.

A korán megkezdett agresszív kezelés mellett a túlélés javítható volt, ill. dialízis szükségessége csökkent [19, 20].

A CS akut, krónikus ellátásában, újabb kutatások alapján, szerepet kaphat a hepatocita growth factor (HGF), ami lényegében egy citokin szupplementációs terápia. Megfigyelések alapján fokozza az akut ischaemia ellenes celluláris hatásokat. Az endothel elhalás elleni tényezőket potenciózza, serkenti a replikációt kiváltó hatásokat. Hetek alatt kollaterális érfejlődést indukál, segíti a hepaticus, renalis sejtregenerációt.

Állatmodelleken a se kreatinin, BUN szint emelkedésével a HGF mRNA expresszió, majd HGF bioaktivitás fokozódását figyelték meg a vesében, plazmában, az ischaemiát követő 6-12 órán belül. Vizsgálatok bizonyították továbbá, hogy kísérletes állatmodelleken okozott veseelégtelenség (ischaemiával, nefrotoxikus anyagokkal: HgCl, cisplatin) reverzibilis volt HGF adása mellett [14, 15, 16]. Szöveti szinten a HGF renotropikus faktorként szerepel, fokozza a károsodott tubulárissejt proliferációját.

Fentiek alapján az akut veseelégtelenségben, myoglobiniuriában szenvedő beteg HGF kezelése megalapozottnak tűnik. Kényelmesebb, inhalatív bejuttatási útját is kifejlesztették spray, nebulizer formájában. Ajánlatos dózis 1-400 µg/ttkg közt van, napi egy, ill. többszöri adás mellett (2-3x).

## VII. Prognózis

A súlyos katasztrófák idején elsődleges a katasztrófa terület kijelölése, a triage (osztályozás) helyes végrehajtása, a sokk jeleinek pontos megfigyelése alapján. Tapasztalatok alapján a szérum kreatinin csúcs-koncentrációja, ill. a sérült végtagok száma alapján becsülhető meg a CS súlyossága [17]. A CK 100.000 feletti szintje előrejelzi az ARF-t, a hemodialízist, az exitust. 18 Gyermekek esetén kiterjedt sérülésekkel rossz a prognózis, melyet adekvát rehidráció némiképp javíthat.

A Márvány tengeri (Észak-Töröko.), 1999-ben jól dokumentált adatok szerint a CS következtében a halálozási ráta 15,2% volt. A CS incidenciája földrengések során a törmelék alá temetettek közt min. 2-5% közt mozgott, 50%-ukban ARF alakult ki, ezen betegek fele pedig később dialízisre szorult. A dialízis hatékonyságát fokozza, a CS szövődményeit csökkenti, ha az áldozat kiszabadítását követő pár órán belül megtörténik – ezzel csökkentve az akut tüdőkárosodást és a halálozási arányt.

Befolyásolja a prognózist a vérzés mértéke, a magas infekciós, amputációs arány is fasciotomiákat követően, melyek bizonyos megfigyelések szerint a nem megfelelő debridementből adódhatnak, ugyanakkor a CS-t követő magas se CK koncentráció mellett a fasciotomia erősen megfontolandó [19]. A fasciotomia indikációjában a rekesznyomás mérése elengedhetetlen. A CS kifejlődésének megelőzésében szükséges le-

het a sérült végtag amputációja is, már korai stádiumban. A döntést soha nem egyszerű meghozni, különösen gyermekek esetén, de a súlyosan károsodott végtag már nem megmenthető, ugyanakkor megtartása ex-tushoz vezethet.

A halálos kimenetel megelőzhető fentiek figyelembe vételével és a hatékony kezelés korai bevezetésével [20].

### VIII. Szervezési kérdések, ellátási problémák

A legnagyobb számú RML-t katasztrófák során észlelték. A CS ezen esetekben általában a tömeges sérültellátással (földrengések, háborúk) kapcsolódik össze, az ellátás megszervezése speciális problémákat vet fel [21]. Földrengések erősségének osztályozására több skálát használnak – leggyakrabban Richter féle 9 fokozatos, Mercalli féle 12 fokú, és az Európai Makroszeizmikus skálát.

A CS Történelmileg először a II. világháborúban került szakmai szempontból a középpontba, majd később földrengésekben (1976. Kína, Tangshan, Richter 7-8; 1980-ban a Dél-Itália; 1982. Libanon; 1988. Örményország; 1995. Japán, Hanshin-Awaji; 1999. Márvány tengeri, Törökországban) merültek fel a koordinációs kérdések [22]. Hasonlóan nagy számú CS előfordulást regisztráltak ipari- és bányabalesetekben, gépjármű balesetekben, sőt terrorizmus kapcsán is (9/11, Oklahoma city).

Minden esetben fontos szervezési kérdés elsősorban a speciális egészségügyi ellátást nyújtó egységek (gyakorlott teamek, speciális felszerelés) telepítése a katasztrófaövezetbe, ill. ezt követően a sérültek evakuálása az érintett területről, majd sürgős kiürítésük a megfelelő infrastruktúrával rendelkező régiókba.

A fentiek végigkövetésére az egyik legjobban dokumentált esemény a Márvány-tengeri földrengés volt (7,4 Richter erősség). Ennek során pozitívként említhető az addigi egyik legalacsonyabb halálozási arány, 20% körüli dialízist igénylő ARF betegek, – az önkéntesek nagy hányadának, a rendelkezésre álló eszközök számának köszönhetően (nefrologiai támogatás logisztikája). Negatívként említendő viszont a rescue team-ek érkezésének koordinátlansága. Emiatt az International Society of Nephrology (ISN) létrehozta a Renal Disaster Relief Task Force (RDRTF)-t. Ennek alapján három különböző operatív szekció alakult: Európában, Amerikában és a Csendes-óceáni térségben. Ezek a protokollok magukban foglalják az eszközök előkészítettségét, önkéntesek listáját, akik azonnal bevetésre képesek egy nagyobb mértékű katasztrófa esetén. Ennek köszönhetően az RDRTF európai szekciója épp 1999-ben az ominózus eset alkalmával érte el az operativitás szintjét. A támogatás egy napon belül rendelkezésre álló több ezer művesekészülekből, dializáló folyadékokból, katéterekből stb., személyzetből (különböző európai államokból érkező 30 nővérből, 6 nefrológusból) állt, segítve török kollégáikat. 460 ARF betegen közel 5 000 dialízist végeztek, kisebb mint 20% halálozási aránnyal. Ehhez hozzájárult, hogy a betegek romok alóli kiszabadítása előtt megkezdték az ellátást - *Better* és *Stein* ajánlásai szerint [23, 24].

Információáramlás biztosítására röpiratokat szórtak török nyelven a triage, előleges ellátás helyének megjelölésével, a továbbszállítást megelőzően.

Az első periódus (1-2. nap) az ön - és - kölcsönös elsősegélynyújtás.

A második periódus (2-13 nap) a szervezett segély és életmentés hospitális ellátás kere-

tében. Itt ki kell emelni annak internacionális, interdiszciplinális jellegét: nefrológus (dialízis), intenzív, kardiológus, gyors diagnosztikai háttér, sz.e. sebészeti háttér.

A harmadik periódus (14. nap után) a rehabilitáció.

Tapasztalták, hogy a back-up kórházakban a halálozási arány alacsonyabb volt a dializálendő ARF betegek közt, mint a helyszínen dializáltak közt, ami a gyors kiürítés szükségességére hívta fel a figyelmet (utak állapota miatt főleg helikopterrel, repülővel).

Kidolgozásra került olyan foratókönyv, mely szerint olyan területen, ahol nincsenek meg a dialízis elégséges feltételei, alternatívát képez a peritoneális dialízis (PD), A-V hemofiltráció (CAVH), mintegy áthidaló megoldásként a szállítás idejére a teljes kapacitással működő dialízis központokig. Természetesen utóbbi megoldásra kell törekedni, ha csak az áldozatok nagy száma nem teszi lehetetlenné [25].

Az ellátásban ki kell emelni az interdiszciplináris ellátás fontosságát: nefrológus (dialízis), intenzív, kardiológus, gyors diagnosztikai háttér, sz.e. sebészeti háttér.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy mind nemzeti, mind nemzetközi szinten a protokollok kidolgozása még a "szükség" felmerülése előtt nélkülözhetetlen, hogy váratlan helyzetben adekvát ellátás biztosítható legyen.

*Megjegyzés:* Az osztályozás kérdéseivel tervezetten egy másik közleményben foglalkozunk.

## IRODALOM

- [1] Rizzi, D., Basile, C., Di Maggio, A. et al.: Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning. Neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol. Dial. Transplant*, 1991, 6: 939–943.
- [2] Bywaters, E. G. L., Beall, D.: Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ*, 1941, 1: 427–32.
- [3] Oxford Handbook of Clinical Medicine 6th Edition 2004, 281.
- [4] Better, O. S., Stein, J. H.: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N. Eng. J. Med.*, 1990, 322: 825–829.
- [5] Sepródi, B.: Acute compartment syndrome in the absence of fracture. *J. Orthop. Trauma*, 2004, 18: 220–224.
- [6] Lopez, J. R., Rojas, B., Gonzales, M. A., Terzic, A.: Myoplasmic Ca<sup>2+</sup> concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet*, 1995, 345: 424–425.
- [7] Lane, J. T., Boudreau, R. J., Kinlaw, W. B.: Disappearance of muscular calcium deposits during resolution of prolonged rhabdomyolysis-induced hypercalcemia. *Am. J. Med.*, 1990, 89: 523–525.
- [8] Austin, G., Rinker, Jr., M. S., Nremt, P.: Crush Syndrome: Estimating Skeletal Muscle Damage by the Rule of Thirds On the Scene. November 2004, Issue of Emergency Medical Services.
- [9] Holt, S. G. et al.: Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med.*, 2001, 27: 803.
- [10] Lopez, J. R., Linares, N., Cordovez, G., Terzic, A.: Elevated myoplasmic calcium in exercise-induced equine rhabdomyolysis. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.*, 1995, 430: 293–295.
- [11] Oxford Handbook of Acute Medicine 2th Edition, 2007, 392–3.
- [12] Vanholder, R. et al: Rhabdomyolysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11: 1553–61.
- [13] Smith, J., Greaves, I.: Crush injury and crush syndrome: a review. *J. Trauma*, 2003, 54: S226–S230.
- [14] Mori Ikue, Tomokazu Nagano: HGF for treating acute renal failure. *Journal of Physiology*, 1993, 265: 61–69.
- [15] Ikue Kudo, Tomokazu Nagano: Method of treating rhabdomyolysis by adminis-

- tering Hepatocyte growth factor. *Nephron*, 1996, 73: 735.
- [16] *Kawaida et al.*: Hepatocyte growth factor prevents acute renal failure and accelerates renal regeneration in mice: *American Journal of Physiology*, 1994, 266: 129- 134.
- [17] *J. Oda, H. Tanaka, T. Yoshioka, A. Iwai, H. Yamamura, K. Ishikawa, T. Matsuoka, Y. Kuwagata, A. Hiraide, T. Shimazu, H. Sugimoto*: Analysis of 372 patients with Crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J. Trauma*, 1997, 42(3): 470-5.
- [18] *Malinoski, D. J., Slater, M. S., Mullins, R. J.*: Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin.*, 2004, 20(1): 171-92.
- [19] *Huang, Kui-Chou, Lee Tu-Sheng, Lin Yu-Min, Shu Kuo-Hsiung*: Clinical features and outcome of crush syndrome caused by the Chi-Chi earthquake. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2002, 101(4): 249-256.
- [20] *Sever, M. S., Ereke, E., Vanholder, R., et al.*: Lessons learned from the Marmara disaster: Time period under the rubble. *Crit. Care. Med.*, 2002, 30(11): 2443-9.
- [21] *Liptay L.*: A crush szindróma patogenezisének és kezelésének modern szemlélete. *Honvédervos*, 1999; 51: 169-181.
- [22] *Better, O. S.*: Rescue and salvage of casualties suffering from the crush syndrome after mass disasters. *Military Medicine*, 1999, 164: 366-369.
- [23] *Vanholder, R., Sever, M.S., Ereke, E., Lameire, N.*: Acute renal failure related to the crush syndrome: towards an era of seismo-nephrology? *Nephrol. Dial. Transplant*, 2000, 15: 1517-1521.
- [24] *Lameire, N.*: Preliminary report of the action in Turkey of the International Society of Nephrology Renal Disaster Relief Task Force. *Nephrol. Dial. Transplant*, 1999, 14: 2614-2615.
- [25] *Popov, A. S., Loginov, S. P.*: Anesteziol. Reanimatol, Apparatus-free membrane plasmapheresis in the complex therapy of victims with crush syndrome during evacuation

under the conditions of an aeromobile hospital of the Russian MChS Ministry, *Anesteziol Reanimatol*. 2007, 4: 28-30.

**E. Szűcs M.D.,**

**Col. L. Rókus M.D.M.C., Ph.D.**

### **The update on the pathogenesis and management of the Crush-syndrome**

The natural and artificial disaster situations' casualty management became more conscious and sophisticated following the second World War. The emerging injuries happen to induce self-amplifier cascades, which without breaking off this vicious circles result in irreversible shock. The crush injuries may cause compartment syndrome, and as a consequence of before mentioned crush-syndrome, as well. Treating the previously mentioned in some cases requires beyond internal and surgical activities interdisciplinary attendance. Keystones of the process are rhabdomyolysis, disturbances of calcium metabolism, acute hyperkalaemia, sequential acute renal failure that often makes inevitable hemodialysis. Latest studies' result is hepatocyte growth factor (HCG) (cytokin) introducing into the therapy promoting kidney, disturbances of hepatic cell regeneration. Connecting to the topic it is worthy to revise the organizational tasks in peace time and the practice of them in order to reduce casualties, damages in disasters as soon as possible in case of need.

*Key-words: crush injuries, management of the Crush-syndrome*

*Dr. Szűcs Endre*

*1134 Budapest, Róbert Károlykr. 44.*

## ISMERTETŐ

### a Személyi radiotoxikológiai-egységkészlet (SZRK) gyógyszerkészítményeiről

Az utóbbi években, az urbanizáció és az ipar fejlődésének következményeként környezetünk egyre súlyosabb elszennyeződésével kell számolnunk. A környezetbe kikerülő szennyező anyagok (radioaktív és/vagy toxikus fémek, mérgező vegyületek, veszélyes hulladékok stb.) közvetlenül, vagy közvetve (pl. a táplálék hálózaton keresztül) potenciális veszélyt jelentenek az ilyen területen feladatot végrehajtó személyekre, valamint az ott élő lakosságra.

A világon jelenleg is nagyszámú energia termelő-, tan- és kutató reaktor működik, amelyek potenciális szennyező források lehetnek mind a normál üzemmód (pl. üzemanyag csere, hulladék szállítás és tárolás, szűrő és/vagy hűtő rendszer meghibásodás stb.) mellett, mind pedig a bekövetkezett reaktor balesetek esetében. Közvetlenül így a reaktor személyzete és a mentést végzők tehát egy kombinált hatásnak vannak kitéve, amely a külső sugárzásból (béta, gamma) eredő-, valamint a radioizotópokat tartalmazó gázok és füst belégzéséből (esetlegesen lenyeléséből) adódó belső radioizotópos terhelésből tevődik össze.

Az utóbbi időben különleges veszélyforrást jelentenek a terrorista cselekmények is.

A klinikai gyakorlat és az állatkísérletes eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a szervezetbe különböző utakon bekerült és ott deponálódott radioizotópok károsítják a szervezetet. A károsodás mértéke elsősorban az izotóp fajtájától (pl. alfa, béta sugárzó), a mennyiségétől (a deponálódási helyen leadott dózis), a szervezetbe jutás módjától (belégzés, lenyelés, sebzés stb.) és a szervezetben való tartózkodási idejétől függ.

A szervezetben már deponálódott radioizotóp gyógyszeresen gyakorlatilag már nem mobilizálható. Az izotóp depozíció következményeként kialakult szervezeti elváltozások csak igen hosszú és költséges terápiás eljárások alkalmazásával csökkenthetők, vagy szüntethetők meg. Így igen nagy a jelentősége az expozíciót követő dekorporációs eljárások mielőbbi (esetleg azonnali) megkezdésének, amelynek következtében lehetőségünk nyílik megóvni a szervezetet a radioizotópos belső szennyeződések okozta késői következmények káros hatásaitól.

Az MH HEK Tudományos Intézet Toxikológiai Kutató és Sugárbiológiai Kutató osztálya, a HM FLÜ Technológiai Igazgatósággal együttműködve, kidolgozott egy olyan személyi radiotoxikológiai egységkészletet (SZRK), benne mindazon, az OGYI által engedélyezett, gyógyszerkészítményekkel, amelyek megfelelnek a dekorporációs eljárásokkal szemben támasztott követelményeknek.

A gyógyszerkészítmények nemcsak személyi radiotoxikológiai egységkészletként, hanem külön-külön egyenként, gyógyszerértári forgalomban is forgalmazhatók.

Az SZRK az alábbiakban felsorolt gyógyszerkészítményeket tartalmazza:

1.) *Jodecorp*

Kálium-jodid tableta, szájon keresztül alkalmazva csökkenti a különböző jódizotópok pajzsmirigyben történő felhalmozódását (deponálódását) és gyorsítja az izotóp kiürülését.

2.) *Radecorp inhalációs aeroszol*

Pentanátrium-hidrogén-bisz (kalcium-pentetát) inhalációs aeroszol készítmény, amely az inhalátor segítségével belélegezve, mint komplexképző vegyület, megköti és ezáltal csökkenti a szervezetbe került ritka földfémek (pl. cérium) és transzuránok (pl. plutónium) felszívódását, növeli azok kiürülési sebességét.

3.) *Radecorp külsőleges oldat*

Pentanátrium-hidrogén-bisz (kalcium-pentetát) oldat, amelyet az izotóppal elszennyeződött sebek kimosására, seb környékének lemosására lehet alkalmazni. Komplexképző vegyületként megköti és ezáltal csökkenti a ritka földfémek (pl. cérium) és transzuránok (pl. plutónium) szervezetbe kerülését, azok felszívódását.

4.) *Radistop belsőleges szuszpenzió*

Berlini-kék 10 ml szuszpenzió (fehér, garanciazáras kupakkal lezárt PE tubusban) konzisztenciájú anyag, amelyet szájon keresztül alkalmazva gátolja a radioaktív cézium izotópok (pl. 134-Cs, 137-Cs) szervezetben történő felszívódását (csökkentve a depozíció mértékét), valamint megnöveli az izotópok kiürülési sebességét.

5.) *Raditox por belsőleges oldathoz*

Meghatározott összetételű, speciális pektin porkészítmény (alu-alu fóliatasakban), amely vízben történő feloldását (gélesedését) követően, szájon keresztül alkalmazva, gátolja elsősorban a radioaktív stroncium, valamint különböző radioaktív és/vagy toxikus fémek (pl. kadmium, higany, ólom stb.) szervezetben való felszívódását (csökkentve a depozíció mértékét), valamint megnöveli a szennyező anyagok kiürülési sebességét.

Az SZRK anyag és eszköz készlete:

Jelölés	Hatóanyag	Mennyiség	Kiszerezési forma	Mennyiség (db)	Lejárat idő (év)	
1.	<b>Jodecorp</b>	Kálium jodid	(100 mg jód)	Tabletta	3	2
2.	<b>Radecorp</b>	Pentetasav	0,54 g	Tartály	2	2
3.	<b>Radecorp</b>	Pentetasav	0,50 g	Tartály (10 ml)	1	5
4.	<b>Radistop</b>	Berlini-kék	1,1 g	Tubus (10 g)	1	5
5.	<b>Raditox</b>	Pektin (por)	5 g	Tasak	3	5
Aeroszol pumpa					1	

Az SZRK alkalmazásának lehetőségei:

Jelölés	Radioizotóp	Szennyeződés típusa	
		(sebzésen keresztül)	(lenyelés, belégzés útján)
1.	Jód izotópok	1 tablettát kevés vízzel lenyelni (Jodecorp max 3x1 tableta/nap)	
2. 3.	Ritka földfémek, transzuránok	kimosni a sebet <b>Radecorp</b> (3) oldattal	<b>Radecorp</b> (2) inhalálása (ha szükséges ismételni az adást)
4.	Cézium izotópok	1 tubus <b>Radistop</b> -ot (esetleg kevés vízzel elkeverve) közvetlenül a szájba juttatva lenyelni (maximum 3x1/tubus nap)	
5	Stroncium izotópok	1 tasak <b>Raditox</b> -t kevés vízzel elkeverve szájba juttatva lenyelni (maximum 3x1 tasak/nap)	
Hasadvány-termékek keveréke		minden műveletet el kell végezni <b>1-től 5-ig.</b> a szennyeződés típusától függően.	

Az SZRK-ban lévő gyógyszerkészítmények alkalmazhatóságának legfontosabb területei:

1.) Az atomenergia ipar:

- Nukleáris kísérletek, reaktor balesetek.
- Karbantartási és mentési munkálatok.
- A nukleáris erőművek környezetében élő lakosság védelme.

2.) Kutatás, diagnosztika, terápia területén.

3.) Egyéb (pl. természeti katasztrófa, terrorcselekmények) esetekben.

Budapest, 2009. július 15.

*Dr. Gachályi András ny. mk. ezredes kutatásvezető*  
*MHDr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ*

## Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézet

**ÁLLÁSFOGLALÁSA****a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálatok feladatáról a munkahelyi biológiai kóroki tényezők – ezen belül a H1N1 influenzavírus – okozta fertőzések megelőzésében**

Hazánkban – az Európai Unió tagjaként – kialakult harmonizált jogrendszer az egészséget nem veszélyeztető és biztonságos munkafeltételek megteremtését a munkáltató kötelezettségeként határozza meg.

E munkáltatói kötelezettség megvalósításában a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálatok – jelenleg kizárólag a munkáltatók finanszírozásával, azaz a kötelező egészségbiztosítási ellátás keretében nem finanszírozott egészségügyi szolgáltatóként – a foglalkozás-egészségügyi szolgáltatásról szóló 27/1995. (VII.25.) NM rendeletben meghatározott feladatok ellátásával működnek közre.

Hasonlóan más tagországokhoz, hazánkban is érvényben van az a biológiai tényezők hatásának kitett munkavállalók egészségének védelméről szóló rendelet [61/1999. (XII. 1.) EüM], amely annak függvényében, hogy adott biológiai kóroki tényező képes-e emberi megbetegedést okozni, mekkora az emberi közösségekben való szétterjedésének a kockázata, hatékony megelőzési és kezelési lehetőség rendelkezésre áll-e, 4 csoportra osztja e kóroki tényezőket és konkrét kötelezettségeket határoz meg mind a munkáltató, mind a munkavállalók számára. (A jelenleg ismert influenza vírusok egységes EU besorolásuk szerint a 2. csoportba tartoznak.)

A munkáltató feladata tehát a munkavállalók egészségét és biztonságát veszélyeztető kockázatokat feltárni, majd ezeket a kockázatokat csökkenteni, beleértve a kockázat-elemzés alapján – amennyiben hatékony védőoltás rendelkezésre áll – a munkavállalók számára térítésmentesen, a foglalkoztatás feltételeként juttatandó védőoltás biztosítása is.

A járványügyi védekezés keretében – a 18/1998. (VI.3.) NM rendelet 9.§ (3) bekezdése alapján – „az egészségügyi szolgáltató a csökkent immunitású személyek egészségének védelme érdekében a transzplantációs, az onkológiai, a hematológiai, a dializáló, a felnőtt és a gyermek intenzív ellátást nyújtó, valamint a krónikus belgyógyászati osztályokon a betegekkel közvetlen kapcsolatba kerülő alkalmazottainak évente felajánlja az influenza elleni védőoltást”.

*Előbbiekből következően a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálatok feladata – mint a munkahelyen jelen lévő egyetlen egészségügyi szolgálatnak – a munkáltató számára szakmai segítségnyújtás, közreműködés, tanácsadás a kockázat-elemzés alapján azonosított exponált munkavállalók egészséget nem veszélyeztető munkavégzése biztosíthatósága-, illetve pandémia esetén a kritikus infrastruktúra, a gazdálkodó szervezet működőképessége fenntartásának érdekében.*

## H1N1 influenza vírus

Magyarországon az influenza rendszeresen előforduló szezonális fertőző megbetegedés. A nemzetközi tapasztalatok azt mutatták, hogy az influenza „A” vírusok néhány évtizedenként világjárványokat idéznek elő, az utolsó pandémia óta (1968) több évtized telt el.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2009. június 11-én nyilvánította világjárványná az új típusú influenza okozta járványt, sajátossága a rendkívül gyors terjedés, ma már minden kontinensen jelen van. (A vírusról, terjedéséről részletes információk az Országos Epidemiológiai Központ honlapján, illetve az Epiinfo-ban [16. évfolyam 16-18. szám] található.)

### **Lappangási idő, a betegség tünetei**

A fertőzés lappangási ideje (a fertőződés időpontja és az első tünet megjelenése közötti időintervallum) átlagosan két nap.

Az influenza dominánsan cseppfertőzés útján terjed, köhögés, tüsszentés vagy beszéd során. A cseppfertőzéssel való terjedés közeli kontaktus (< 1 m távolság) esetén valósulhat meg. A fertőző vírusrészecskék nem terjednek a levegőben nagy távolságra. Indirekt terjedés előfordulhat, amikor a vírus nem közvetlenül, hanem egy közvetítő közegen keresztül terjed emberről emberre. A közvetítő közeg a leggyakrabban vírusrészecskéket tartalmazó váladékkal szennyezett felület. Ezekben az esetekben a „piszkos kéz” fontos közvetítő szerepet játszik.

A fertőzött személyek már a tünetek megjelenése előtti napon fertőzhetnek. A fertőzőképesség a tünetek megjelenését követő 48 órán belül a legmagasabb. Fő tünetei között láz, levertség, étvágytalanság, orrfolyás, torokfájás, köhögés, hasmenés, émelygés, hányás fordul elő. Az USA CDC (Centers for Disease Control and Prevention) adatai szerint az idei járvány során megbetegedettek között a korábbiakhoz képest nagyobb volt a hasmenés és a hányás aránya. A fertőzést követően nem mindig alakulnak ki jellegzetes klinikai tünetek. A tünetmentes, vagy tünetszegény formában zajló esetek is fertőzhetnek. A fertőzés lezajlását követően védettség alakul ki.

Az influenza szövődménymentes esetekben 5-7 nap alatt zajlik le. Szövődmények fellépése esetén a gyógyulási idő ennél hosszabb.

### **Szövődmények**

#### **• Másodlagos, bakteriális pneumónia**

Az évente visszatérő járványokban a leggyakoribb szövődmény. Kórokozói leggyakrabban a *Streptococcus pneumoniae*, illetve az *Staphylococcus aureus*, behatolásukat a légúti hám vírus okozta destrukciója teszi lehetővé. A kezdeti heveny szak lezajlása után 1-3 nappal, a láz ismét emelkedik és kialakulnak a bakteriális pneumónia típusos tünetei. A szövődmény adekvát antibiotikum kezelést tesz szükségessé. Főleg kockázati csoportokban fordul elő (idősebb kor, idült alapbetegség, anyagcsere-zavar stb.) Az influenzával összefüggő halálozás jórészt a másodlagos bakteriális pneumóniából adódik. Ez indokolja a jelzett kockázati csoportokban a *Streptococcus pneumoniae* elleni védőoltások végzését, amelynek hatása akár 10 évig is eltarthat.

- *Elsődleges, viralis pneumónia*

Elsősorban a fiatal felnőtteket veszélyezteti. Tünetei (fokozódó dyspnoe, cyanosis, haemoptoe) az influenza kezdeti jeleivel együtt jelentkeznek, azokkal egybefolynak. A fizikális vizsgálat eredménye szegényes, csak a mellkasröntgen-vizsgálat mutatja ki biztonsággal. Lefolyása gyakran súlyos, intenzív ellátást igényelhet. Az antibiotikum kezelés hatástalan.

- *Otitis media acuta és sinusitis*

Leggyakoribb kórokozója a *Streptococcus pneumoniae*. Veszélyeztetettek a 6-23 hó közötti csecsemők, illetve kisdedek.

*Ritka szövődmények*

- *Reye-syndroma*. Központi idegrendszeri tünetekkel (encephalopathia) és máj elégtelenséggel (májszövetek zsíros degenerációja) járó, gyakran halálos végű tünet együttes.

Elsősorban olyan 16 évnél fiatalabb gyermekekben lép fel, akik influenza (elsősorban B típusú) megbetegedés kapcsán aszpirint vagy más szalicil-származékot kaptak. Emiatt a fenti gyógyszerek alkalmazása gyermekeknél ellenjavallt.

- *Myositis és myoglobinuria*. Elsősorban influenza B infekció után főleg gyermekekben, a lábizmokban lép fel. Neurológiai tünetekkel nem jár, átmeneti járásgyengeséget okozhat. Magasabb szérum kreatinin és CK észlelhető.

- *Guillain-Barré syndroma*. Leírták influenza infekció után is, de ritka szövődménynek számít.

- *Myocarditis, pericarditis* társulhat igen ritkán influenza A és B infekcióhoz.

*Morbiditás, mortalitás*

A H1N1 vírus törzs okozta megbetegedésben a világon 2009. áprilisa óta több mint 160.000-n betegedtek meg, a mortalitás az alábbiak szerint alakult.

2009. influenza pandémia adatai

Régió	Igazolt halálozás	Emelkedés az elmúlt 7 napban
Világ (teljes)	4,092	+453
Európai Unió	158	+22
Más európai országok és Közép-Ázsia	0	+0
Mediterrán vidék és a Közel-Kelet	100	+12
Afrika	60	+18
Észak-Amerika	889	+11
Közép-Amerika	126	+9
Dél-Amerika	1,978	+296
Kelet-Ázsia és Dél-Ázsia	292	+67
Dél-Kelet-Ázsia	295	+15
Ausztrália	194	+3

### Foglalkozás-egészségügyi alapszolgálatok feladatai influenza pandémia esetén

Visszaulva a bevezetőben leírtakra, alapvetően a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálatok feladatai három nagy csoportba sorolhatók:

- közreműködés a legmagasabb kockázatú tevékenységeket végző munkavállalók egészséget nem veszélyeztető körülményeinek megteremtésében,
- a nemzetgazdaság kritikus infrastuktúrájában foglalkoztatottak (pl. egészségügy, alapvető szolgáltatásokat nyújtókat (élelmiszer-, víz-, gáz-, elektromos ellátás, távközlés, honvédelem, rend- és tűzvédelem, közegészségügy-járványügy) munkaképessége, valamint
- a gazdálkodó szervezetek működőképessége magtartása érdekében végzett feladatok.

### Foglalkozásuknál fogva veszélyeztetett munkavállalói csoportok

Számos nemzetközi szervezet (OSHA, CDC) ajánlásával megegyezően célszerű a teendők megfogalmazásánál a tevékenységhez kapcsolódó expozíciós kockázatokból kiindulni.

*Nagyon nagy expozíciós kockázatnak* lehetnek kitéve a H1N1 vírus okozta megbetegedésben szenvedők közvetlen ellátását végző egészségügyi dolgozók (orvosok, ápolók, fogorvosok; egyes aeroszol-generáló eljárásokat végzők (bronchosopia, endotracheális intubáció, lélegeztetés, fogászati eljárások, a fertőzött beteg újraélesztésében közreműködők); a fertőzött beteg váladékait vizsgáló laboratóriumi dolgozók.

*Nagy expozíciós kockázati* csoportba tartoznak az egészségügyi ellátásban a fekvő- és járóbeteg ellátásban (beleértve az elhunytakkal kapcsolatos teendőket ellátókat is) dolgozó orvosok, nővérek, kisegítő személyzet, a betegek szállítását végző mentőszolgálat vagy más betegszállító szolgálat munkatársai.

*Közepes az expozíciós kockázata* azoknak a munkavállalóknak akik gyakran érintkeznek lakossági csoportokkal (iskolák, nagy létszámú irodák, forgalmas kereskedelmi egységek, szolgáltatás, ügyfélszolgálatok, stb.)

*Alacsony expozíciós kockázattal* jár az irodai alkalmazotti munkavégzés, illetve ahol a lakossággal, szolgáltatást igénybe vevővel való kapcsolattartás eseti.

### Munkahelyi kockázat meghatározása és becslése

**Arra való tekintettel, hogy a munkavállalók biztonságát és egészségét fenyegető kockázatot meg lehessen becsülni, a kockázat-becslést célszerű soron kívül elvégezni és a szükséges intézkedéseket haladéktalanul elrendelni, amelyben a foglalkozás-egészségügyi orvosnak közre kell működnie.**

**Előrebocsájtva, hogy ha hatékony védőoltás rendelkezésre áll és ezt a munkavállalók számára elérhetővé tették, az oltásnak prioritást kell biztosítani.**

Amennyiben a veszély megakadályozása, illetve megszüntetése műszakilag nem lehetséges, az expozíció okozta kockázatot az alábbi intézkedések alkalmazásával olyan alacsony szintre kell csökkenteni, hogy az érintett munkavállaló egészsége és biztonsága megfelelően védve legyen:

- a kockázatnak kitett vagy esetleg érintett munkavállalók számát – beleértve a tevékenység hatókörében tartózkodókat is – a lehető legalacsonyabb szintre kell csökkenteni,
- a munkahelyet, a munkafolyamatokat és a műszaki ellenőrzési intézkedéseket lehetőség szerint úgy kell tervezni, módosítani, hogy megakadályozzák vagy a minimálisra csökkentik a biológiai tényezők szétterjedésének lehetőségét a munkahelyen,
- megfelelő védőberendezéseket, illetve egyéni védőeszközöket kell biztosítani és használni,
- olyan intézkedéseket kell bevezetni, amelyek megakadályozzák vagy csökkentik a biológiai tényező szétterjedésének vagy a munkahelyről történő kikerülésének lehetőségét.

A betegek ellátása során az exponált egészségügyi személyzet körében kialakult megbetegedés, a vonatkozó, hatályos jogszabályok alapján foglalkozási megbetegedésként bejelentendő!

A vírus terjedésének megakadályozására az egészségügyi intézményben teendő intézkedések:

#### **a) A beteg izolálása**

- Az influenzás beteget külön kórteremben (komfortos) kell elhelyezni;
- A köhögés, tüsszentés esetén a betegek orra, szája legyen letakarva egyszer használatos zsebkendővel, melyet a használatot követően zárt szeméttárolóban kell elhelyezni;
- A köhögő betegekre sebészi, egyszer használatos maszkot kell adni;
- A beteg ellátása/kezelése egyszer használatos eszközökkel történjen, a nem egyszer használatos eszközöket (fonendoszkóp, vérnyomásmérő) az izoláló kórteremből kivinni és más betegnél használni még az eszköz fertőtlenítését követően sem szabad.

#### **b) Az egészségügyi dolgozónak a beteg ellátása során a saját védelmük érdekében védőeszközöket kell viselniük.**

Az infékcióntróll keretében – a nagyon nagy expozíciók kockázatnak kitett tevékenységek kivételével – maszk biztosítása és használata megfelelő azon egészségügyi tevékenységek körében, ahol az influenza vírus kontakt módon, fröccsenés és nagy cseppek útján terjed, és nincs jelen a biológiai tényezőt tartalmazó (szilárd vagy folyadék fázisú) aeroszol.

A nagyon nagy expozíciók kockázatnak kitett tevékenységeknél (ide értve az aeroszolt generáló egészségügyi beavatkozásokat is) FFP2D vagy FFP3D szűrőosztályú egyszer használatos egyéni légzésvédő eszköz alkalmazása elengedhetetlen.

Az egészségügyi ellátórendszer különböző szintjein javasolt védőeszközökhöz az alábbiak:

#### *I. Alapellátás*

Egyszer használatos, nem steril vizsgáló kesztyű, sebészi maszk, szemüveg, köpeny, köntény.

A biológiai anyagok aeroszolok és cseppek elleni védelemre 3-as védelmi osztályú védőszemüveg vagy arcvédő (MSZ EN166).

## II. Mentők

Egyszer használatos vizsgáló kesztyű, nem steril sebészi maszk, amennyiben a mentőben újraélesztenek, intubálnak FFP3D részecskeszűrő félálarc javasolt, valamint 3-as védelmi osztályú védőszemüveg;

## III. Járóbeteg szakellátás

Egyszer használatos nem steril/steril vizsgálókesztyű, védőköpeny, sebészi maszk, 3-as védelmi osztályú védőszemüveg vagy arcvédő.

Kockázatbecslés alapján FFP2D vagy FFP3D részecskeszűrő félálarc, amennyiben aerosol képződéssel járó tevékenységet végeznek.

## IV. Aktív fekvőbeteg intézet

Általános betegellátó osztály sebészi maszk, aerosol képződéssel járó tevékenységek esetén kockázatbecslés alapján FFP2D vagy FFP3D részecskeszűrő félálarc, 3-as védelmi osztályú védőszemüveg, steril/nem steril védőkesztyű, védőköpeny/kötény, szemüveg.

## V. Mikrobiológiai laboratórium

Egyszer használatos nem steril védőkesztyű, köpeny (overál), cipővédő, kockázatbecslés alapján FFP2D vagy FFP3D részecskeszűrő félálarc, 3-as védelmi osztályú védőszemüveg vagy arcvédő.

A mikrobiológiai laboratóriumban orvostechikai eszközként a betegek és az egészségügyi személyzet számára használt köpenyek műtési és tisztatéri ruhák mellett létezik *fertőző anyagok elleni egyéni védőeszköznek minősülő védőruházat* is (MSZ EN 14126:2007). Különböző védelmi területű védőruházat különböztethető meg, így vérrel és testfolyadékok behatolásával szemben ellenálló-, folyadékokban (vérben) lévő kórokozók behatolásával szemben ellenálló-, biológiailag szennyezett aeroszolok behatolásával szemben ellenálló és biológiailag szennyezett porok behatolásával szemben ellenálló védőruházat.

A laboratóriumnak meg kell felelnie a hatályos jogszabály szerint legalább 2-es vagy 3-as szintnek, illetve az ebből következő feltételeknek!

## VI. Patológia

Az Országos Patológiai Intézet és a Patológus Szakmai Kollégium „Munka- és balesetvédelem a patológiai osztályokon és laboratóriumokban. Általános irányelvek és módszertani ajánlások” című módszertani levél képezi az egyéni védelem alapját, amely bővebb és a munkatevékenységeknek megfelelően.

Sebészi maszk, aerosol képződéssel járó tevékenység esetén a kockázatbecslés alapján FFP2D vagy FFP3D részecskeszűrő félálarc, 3-as védelmi osztályú védőszemüveg vagy arcvédő.

### VII. Egészségügyi hatóság

Sebészi maszk, védőköpeny, egyszer használatos nem steril védőkesztyű, köpeny (overál), cipővédő, kockázatbecslés alapján FFP2D vagy FFP3D részecskeszűrő félálarc, 3-as védelmi osztályú védőszemüveg vagy arcvédő.

### VIII. Hosszú ápolási idejű intézmények

Sebészi maszk, védőköpeny.

Egészségügyi intézmények

A védőeszköz fel- és levételét, ezt követő tárolását és megsemmisítését a **szakma szabályai szerint** kell végezni. A munkáltatónak :

- gondoskodni kell arról, hogy a munkavállaló a szükséges védőeszközöket az e célra kijelölt és megfelelő jelöléssel ellátott helyen megfelelően tárolja,
- ellenőrizze, továbbá lehetőség szerint használat előtt is, de használat után – amennyiben az szükséges, illetve lehetséges – minden alkalommal megtisztítsa azokat, valamint az ismételten fel nem használható védőeszközt veszélyes hulladékként kezelje,
- meg kell tiltani a meghibásodott védőeszköz használatát,
- írásban rögzíteni kell az emberi eredetű minták vételére, kezelésére és feldolgozására szolgáló eljárásokat.

A munkáltatónak gondoskodnia kell arról, hogy:

- a munkavállaló azokat a védőeszközöket, amelyek biológiai tényezőkkel szennyeződhetnek, a munkaterület elhagyásakor vegye le és a többi ruhától elkülönítve tárolja,
- a védőeszközök fertőtlenítése, megtisztítása vagy szükség szerinti megsemmisítése megtörténjen.

### Higiénés védelem

A munkáltató minden olyan biológiai tényezőkkel kapcsolatos tevékenységnél, amely kockázatot jelent a munkavállaló biztonságára és egészségére, köteles:

- biztosítani, hogy a munkavállaló ne étkezzon, ne igyon és ne dohányozzon a munkahelyen, illetve olyan helyiségben, ahol a biológiai tényező kockázatával kell számolni,
- a munkavállaló rendelkezésére kell bocsátani megfelelő mosdót és illemhelyet.

#### d) Fertőtlenítés

Alapelvnek kell tekinteni, hogy a szükséges fertőtlenítésekhez minden esetben vírusinaktiváló (virucid) hatású dezinficienszt kell alkalmazni.

Az otthonában ápolott fertőző beteg, valamint a fertőző megbetegedésre gyanús személy környezetében szükséges fertőtlenítési eljárások:

- *Kézfertőtlenítés:*

A beteg ellátása, ápolása előtt, illetve után az ellátó személyeknek higiénés kézfertőtlenítést kell végeznie. A kézfertőtlenítés kétféleképpen végezhető el:

– Az ún. egyfázisú szerek használata esetén a kéztisztítás és a kézfertőtlenítés egy munkafázisban történik (pl. Clarasept folyékony szappan, Stellisept scrub, Mollysept, Betadine folyékony szappan stb.). A kezek megtörlésére egyszer használatos papír kéztörlőt kell alkalmazni.

– Az alkoholos kézfertőtlenítő folyadékok/gélek, valamint kézfertőtlenítő kendők alkalmazása esetén (pl. Clarasept Derm, Sanisept DD, Clarasept törlőkendő Sterillium, Higeene stb.) – a készítmények használati utasításában feltüntetett alkalmazási paramétereiket kell betartani és a készítmények alkalmazása előtt nem kell kezet mosni csak akkor, ha a kézen látható szennyeződés van.

- *Váladékfertőtlenítés:*

A beteg váladékait (köpet-, torokváladék, hányadék stb.) váladékfelfogó edénybe (hánytál, ágytál, gennytál) fogjuk fel, majd ebben történik a váladék fertőtlenítése. Az alkalmazható fertőtlenítő szerek – pl., Suma D4, Medicarine, Na-hypoklorit-90 – a készítmények használati utasításában feltüntetett alkalmazási paraméterek betartása mellett.

- *Textília-fertőtlenítés:*

A beteg által használt mosható textíliákat (zsebkendő, ágynemű, hálóruga, alsónemű, törülköző stb.) külön (a hozzátartozók textíliáitól elkülönítetten) kell magas hőfokon mosni.

- *Műszer-, eszközfertőtlenítés, fertőtlenítő mosogatás:*

A betegellátásnál, ápolásnál alkalmazott műszerek, eszközök (beleértve az evőeszközt és ivóedényzetet is) fertőtlenítését és az azt követő tisztítást, valamint a fertőtlenítő mosogatást elkülönített helyen, vagy helyiségben kell végezni, ahol a fertőző anyag, illetve a fertőtlenítő oldat szóródása, széthurcolása megakadályozható. A fertőtlenítéshez ebben az esetben is virucid hatású 3 készítmény alkalmazható, – mint pl. Haemosol, Suma D4, Medicarine, Nahypoklorit, Hypo, TIP Kombi Prof., Urania, Ultra Savo Dezi Extra, stb. – a készítmények használati utasításában feltüntetett alkalmazási paraméterek betartása mellett.

- *Felületfertőtlenítés, fertőtlenítő takarítás:*

A fertőző beteg környezetében csak ún. nedves takarítást szabad alkalmazni (felmosás, lemosás, nedves letörlés stb.). Alkalmazható készítmények pl. Metasept Ultra, Brilliance, Chloramix DT, Dezinstrument, Sanisept VHC, Sanalk Clean Extra, Urania, stb. A letörléshez alkoholos felületfertőtlenítő kendők használhatók: Clarasept törlőkendő, Sanalk törlőkendő, Savon extra törlőkendő, a készítmények használati utasításában feltüntetett alkalmazási paraméterek betartása mellett.

A kórházban, egyéb egészségügyi intézményben kezelt/ápolat beteg, illetőleg környezetében, és az általa használt kórterem, mellékhelyiségek esetén nincsen szükség az intézményben korábban alkalmazott fertőtlenítési eljárásoktól [kézfertőtlenítés, környezet (felületfertőt-

lenítés)/ eszközfertőtlenítés, textília-mosás] való eltérésre.

• *A fertőző beteget szállító jármű (mentőautó) fertőtlenítése:*

A fertőző beteg szállítása után a járművet, valamint a szállításnál használt hordágyat, takarót, egyéb felszerelési tárgyakat a betegszállító és kísérő személyzet ruháját is fertőtleníteni kell.

A jármű belső terét ún. lemosásos, vagy permetezéssel, a felszerelési tárgyakat felület-, az eszközöket eszközfertőtlenítő szer alkalmazásával, beáztatással, vagy letöröléssel, míg a textíliákat beáztatással, virucid hatású készítmény alkalmazásával kell fertőtleníteni.

A fertőtlenítő eljárások részleteit az Országos Epidemiológiai Központ által kiadott „Tájékoztató a fertőtlenítésről” c., valamint a „Tájékoztató a betegellátás és a járványügyi gyakorlat részére engedélyezett és forgalmazott fertőtlenítőszerokről”, c. szakmai, módszertani kiadvány tartalmazza.

### **Oktatás, tanácsadás, kommunikáció**

A munkáltatónak gondoskodnia kell arról, hogy a munkavállaló, illetve a munkavédelmi képviselő – elsősorban tájékoztatás és oktatás formájában – elégséges és megfelelő képzést kapjon

- az egészséget fenyegető kockázatokról,
- az expozíció megelőzését szolgáló intézkedésekről,
- a higiénére vonatkozó előírásokról,
- az egyéni védőeszköz viseléséről és használatáról,
- az előre nem látható veszélyhelyzetekben teendő intézkedésekről, a veszélyhelyzetek megelőzéséről.

Az oktatásban a foglalkozás-egészségügyi orvosnak részt kell vennie.

### **A nemzetgazdaság kritikus infrastruktúrájában foglalkoztatottak munkaképessége, valamint a gazdálkodó szervezetek működőképessége magtartása érdekében végzett foglalkozás-egészségügyi feladatok**

Egy **pandémia** esetén a társadalomra és a gazdaságra kifejtett hatások jelentősek lehetnek, amelyek érinthetik az ország kritikus infrastruktúrája működőképességét, korlátozhatják – a hiányzások miatt – a nemzetgazdaság teljesítményét.

Egységesen elfogadott meghatározás ugyan nincs, de általában a kritikus infrastruktúra körébe tartozónak tartják az államigazgatást, az egészségügy, az alapvető szolgáltatásokat nyújtókat (élelmiszer-, víz-, gáz-, elektromos ellátás, távközlés, honvédelem, rend- és tűzvédelem, közegészségügy-járványügy stb.)

Ebben az esetben a foglalkozás-egészségügyi szolgálat (a számára előírt kötelező feladatokon túl) segítséget nyújthat a munkáltató számára – a szervezet működőképességének megtartásához szükséges – intézkedések (beleértve a gazdálkodó egységre vonatkozó

pandémiás terv, melyet itt nem taglalunk) kidolgozásához.

A munkáltatói intézkedéseknek biztosítania kell az általános higiénés magatartási szabályok meghatározásán túl (kézmosás, köhögés, tüsszentés esetén zsebkendő használata, munkatársak közötti távolság biztosítása, felületek fertőtlenítése stb.) a munkavállalók informálását (beleértve a védőoltást is), esetleg szükséges képzését, illetve egyéb munkavégzési módok (pl. időleges távmunka) preferálását, továbbá annak következetes alkalmazását, hogy a megbetegedettek maradjanak otthon, munkába állásukra legkorábban láztalanságukat követő 24-óra múlva kerüljön csak sor.

### Oltások

A korábban leírtak alapján, a nagyon nagy expozíciós kockázatnak kitettek esetében, összhangban a jelenleg hatályos 61/1999. (XII.1.) NM rendelettel – az ott meghatározott feltételek esetén – a munkáltatónak a foglalkoztatás feltételeként a munkavállalók számára fel kell ajánlania a védőoltást. Ebben az esetben az oltóorvos a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálat orvosa.

Tekintettel arra, hogy - megítélésünk szerint is - a kritikus infrastruktúra működőképességének biztosítása nemzeti érdek, nem világos számunkra, hogy miért maradt el az ezen a területen foglalkoztatott munkavállalói csoportok (de legalább az epidemiológiai szakmai elvek alapján meghatározott létszám) esetében a védőoltás kötelező elrendelése. Véleményünk szerint, ha ezeken a munkahelyeken a munkavállalók kellő számban nem veszik fel az önkéntes védőoltás(ok)at, a munkáltató számára – a meggyőzésen kívül – más hatékony eszköz nem áll rendelkezésre.

## Szerzőink figyelmébe!

Az utóbbi években Szerzőink, különböző szerkesztési elvek szerint összeállított formában küldik be közleményeiket.

Ezen belül külön problémát jelent a nem megfelelő minőségű, számítógépen elkészített ábrák és szövegek nem reprodukálható feldolgozása. Az egységes kivitelezés érdekében kérjük a közlemény összeállításakor az alábbiak figyelembe vételét:

- **Munkahely megnevezése,**
- **A dolgozat címe,**
- **Szerző(k) neve** (katonai és tudományos fokozat megjelölésével),
- **Kulcsszavak** (a közlemény lényeges fogalmait, új megállapításait tükrözze),
- **Összefoglalás** (a dolgozat érdemi részének összefoglalása – magyar és angol nyelven),
- **Közlemény,**
- **Irodalom** (számozott, külön sorokban történő felsorolás, szerző(k) ABC sorrendben a folyóirat kötetszám, oldalszám feltüntetésével, illetve könyv idézésekor – évszám és a kiadó megnevezését is kérjük).

### ANYAG LEADÁSA

#### Formátum: DOC, XLS

- A szöveg korrektúrázott legyen
- Csak fekete szöveget tartalmazzon
- Szövegnél aláhúzást ne alkalmazzanak (helyette: dőlt, félkövér stb.)
- A képeket csak tájékoztató jelleggel helyezték be, mert nem másolhatók (szín, minőségromlást von maga után)
- A táblázatoknál kérjük vegyék figyelembe
  - a hasáb szélessége 62 mm
  - az oldal szélessége 130 mm
  - az oldal magassága 205 mm

#### Formátum: JPG, TIF, EPS

- A képek ne legyenek 300 dpi felbontásnál kisebb méretűek
- Ha ábrát tartalmaz a **szöveget javítani** nem tudjuk
- A színes képek CMYK vagy RGB színrendszerben legyenek
- A képek méreténél vegyék figyelembe (nagyítás minőségromlást von maga után)
  - a hasáb szélessége 62 mm
  - az oldal szélessége 130 mm

#### **Egyéb tudnivalók minden formátumnál:**

A fájlnevek ne tartalmazzanak ékezetet, max. 12 karakteresek legyenek és utaljanak az anyag címére. A vonalak vastagsága min. 0,25 pt legyen.

A dolgozat végén kérjük feltüntetni az első szerző postai címét a különlenyomat küldés megkönnyítése céljából.

E szerkesztési elvek betartása mind az átfutási időt, mind a szerkesztési munkát meggyorsítja lapunk számára.





