MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXV. ÉVFOLYAM

2/2012

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 65

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

DR. LÉGRÁDY PÉTER
DR. BARZÓ PÁL
DR. VÖRÖS ERIKA
DR. BAJCSI DÓRA
DR. FEJES IMOLA
DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY
69 BAL OLDALI AGYTÖRZSI DEKOMPRESSZIÓ HATÁSA A VÉRNYOMÁSRA ÉS A GYORS CARDIOVASCULARIS ADAPTÁCIÓRA

DR. BRASNYÓ PÁL
DR. MOLNÁR GERGŐ ATTILA
DR. MOHÁS MÁRTON
DR. MARKÓ LAJOS
DR. LACZY BOGLÁRKA
DR. CSEH JUDIT
DR. MIKOLÁS ESZTELLA
DR. SZIJÁRTÓ ISTVÁN ANDRÁS
DR. DR. HALMAI RICHÁRD
DR. MÉSZÁROS G. LÁSZLÓ
DR. SÜMEGI BALÁZS
DR. WINKLER GÁBOR
DR. WITTMANN ISTVÁN
75 A REZVERATROL HATÁSA 2-ES TÍPUSÚ DIABETESES BETEGEK ANYAGCSERÉJÉRE

DR. VÁLYI PÉTER
82 A *PREKURABILITÁCIÓ* (*PRE*VENCIÓ, *KUR*ÁCIÓ, REH*ABILITÁCIÓ*), A MEGELŐZÉS, A GYÓGYÍTÁS ÉS A REHABILITÁCIÓ EGYSÉGÉNEK ÉS EGYIDEJŰSÉGÉNEK FONTOSSÁGA A MAGAS VÉRNYOMÁSBAN SZENVEDŐ BETEGEK ELLÁTÁSÁBAN

DR. SZABOLCS ANNAMÁRIA
DR. NAGY ENDRE
DR. FARKAS GYULA
DR. WITTMANN TIBOR
DR. IFJ. RAKONCZAY ZOLTÁN
DR. TAKÁCS TAMÁS
88 TAPASZTALATAINK A PANCREASPSEUDOANEURYSMA-VÉRZÉSEK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS ELLÁTÁSA TERÉN

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 66

DR. FARKAS KLAUDIA
DR. NAGY FERENC
DR. NYÁRI TIBOR
DR. SZEPES ZOLTÁN
DR. WITTMANN TIBOR
DR. MOLNÁR TAMÁS
95 A COLECTOMIA KOCKÁZATI TÉNYEZŐI SÚLYOS, AKUT COLITIS ULCEROSÁBAN

DR. HAGYMÁSI KRISZTINA
DR. TULASSAY ZSOLT
101 A HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA GYÓGYSZERES KEZELÉSE

DR. GASZTONYI BEÁTA
DR. TULASSAY ZSOLT
109 A MÁJCIRRHOSISBAN SZENVEDŐK HEPATOCELLULARIS CARCINOMA IRÁNYÚ SZŰRÉSE ÉS GONDOZÁSA

DR. SZÉKELY HAJNAL
DR. TULASSAY ZSOLT
117 A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG ÉS A VÁRANDÓSSÁG

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
VARGA MÁRIA ZSÓFIA OH.
DR. TULASSAY ZSOLT
127 A SAVGÁTLÁS VALÓS HELYZETÉ

A borítón *Vincent van Gogh (1853–1890) Wheatfield with crows, Van Gogh Museum, Amsterdam* c. képe látható

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 67

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Brasnyó Pál

2001-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán, azóta a Pécsi Tudományegyetem II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumban dolgozik. 2006-ban belgyógyászatból, 2009-ben nefrológiából tett szakvizsgát, 2011-ben a Magyar Diabétesz Társaság diabetológus orvosi címét szerezte meg. Fő érdeklődési területe az oxidatív stressz, illetve ennek szerepe a cukorbetegség és vesebetegségek hátterében húzódó patofiziológiai folyamatokban.

Dr. Farkas Klaudia

Orvosi diplomáját 2007-ben szerezte a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. 2007 és 2010 között PhD hallgatóként dolgozott a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Sejtélettani Kutatólaboratóriumában, majd 2010-ben PhD fokozatot szerzett. 2010-től a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikán rezidensként dolgozik. Legfőbb érdeklődési területei az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek és az endoszkópia.

Dr. Gasztonyi Beáta

1995-ben végzett a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Karán. 1995–2006 között a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján adjunktusként dolgozott. 2006 júliusa óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati osztályának osztályvezető főorvosa. Belgyógyászat és gasztroenterológia szakvizsgával rendelkezik. PhD fokozatát fertőző májgyulladás témakörből írta. Fő érdeklődési területe a hepatológia. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Magyar Májkutatási Társaság tagja. A Magyar Belgyógyász Társaság vezetőségi tagja, a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának főtitkára. Számos magyar és angol nyelvű közlemény szerzője, társszerzője, könyv és könyvfejezet írója.

Dr. Hagymási Krisztina

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végzett 1997-ben. 2001-től a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegéd. 2002-ben szerzett PhD fokozatot „hepatológia immunológiai és szabad gyökös vonatkozásai" témakörben. Belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos. Főbb érdeklődési területe a hepatológia.

Dr. Herszényi László

1985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. Jelenlegi beosztása egyetemi docens. PhD fokozatát 1997-ben szerezte, 2010 óta az MTA doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság főtitkára, a Magyar Belgyógyász Társaság titkára, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium tagja, az Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságok Bizottságának tagja. Tudományos érdeklődési területe az emésztőszervi carcinogenesis és áttétképzés folyamata.

Dr. Légrády Péter

1998-ban végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi karán. Végzése óta a szegedi I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik, és a Hypertonia-Nephrologia Munkacsoport tagja. 2003-ban belgyógyászatból, 2006-ban nefrológiából szakvizsgázott, 2004-ben megszerezte a „hypertonia gondozás minősített orvosa" címet, 2011-ben megkapta az Európai Hypertonia Társaság European Specialist minősítését. 2011 óta egyetemi adjunktus. Több hazai és nemzetközi orvosi társaság tagja. 2006 óta a Szegedi Akadémiai Bizottság Hypertonia és Nephrologiai Munkabizottsága titkára. 2009 óta a Magyar Hypertonia Társaság elnökségi tagja.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Balázs Csaba
dr. De Châtel Rudolf
Dr. Czuriga István
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Jermendy György
Dr. Kahán Zsuzsa
Dr. Karádi István
Dr. Merkely Béla
Dr. Rácz Károly
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Tenczer József
Dr. Udvardy Miklós
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board
Pierre Corvol (Paris)
Fabio Farinati (Padua)
Flavio Forrel (Basel)
Gergely István (Marosvásárhely)
Korbonits Márta (London)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Hartmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslaw Regula (Varsó)
Davor Stimac (Rijeka)
Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:
Szerkesztőség / Editorial Office:
Magyar Belorvosi Archivum
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492
Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.
A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.
Megjelenik kéthavonta.
A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.
Magyar Belorvosi Archivum © 2012.
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos
és képi anyag közlési joga
a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532
ISSN 0133-5464
INTERNET http://www.medicina-kiado.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 68

Dr. Szabolcs Annamária

2003-ban szerzett általános orvosi diplomát a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. 2003–2006 között a kísérletes pancreatitis témakörében végzett kutatómunkát a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának hasnyálmirigy munkacsoportjában, amelynek eredményeként 2009-ben PhD fokozatot szerzett. 2009–2011-ig posztdoktori ösztöndíjjal a rochesteri Mayo Klinika „tumorangiogenezis és mikrokörnyezet" kutató munkacsoportjában dolgozott. 2006-tól belgyógyászati szakorvos képzésben vesz részt a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján.

Dr. Székely Hajnal

2001-ben szerezett diplomát a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a Semmelweis Egyetem ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikán. Gasztroenterológia szakvizsgát 2010-ben tett. Ambuláns betegellátásban és az Endoszkópos Labor munkájában is részt vesz.

Dr. Vályi Péter

1971-ben szerzett általános orvosi diplomát. Belgyógyász, kardiológus, egészségbiztosítás szakorvos. 1971–1983 között a budapesti Balassa János Kórház II. Belgyógyászati Osztályán, 1983–1984-ben a Somogy Megyei Tüdőgyógyintézet Kardiológiai Osztályán dolgozott. 1984–1995 között a győri Honvéd Kórház I. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztályát vezette, 1995-től 2005-ig a csornai Margit Kórház Belgyógyászati Osztályán dolgozott osztályvezető főorvosként. 2005–2006-ban az Egészségügyi Minisztérium Népegészségügyi Főosztályán dolgozott osztályvezetőként. 2006–2008-ban vállalkozó orvos. 2008–2010-ben az Országos Rehabilitációs és Szociális Szakértői Intézet módszertani, oktatási, minőségbiztosítási igazgatója. 2011. január 1-jétől a csornai Margit Kórház Belgyógyászati Mátrix Osztályát vezeti.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2012/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Fejes Imola és munkatársai: A vizsgaidőszak mint stressz-szituáció hatása a cardiovascularis paraméterekre egészséges egyetemi hallgatókban

Dr. Nagy Viktor: Új ismeretek a hypertonia kórismézéről és kezeléséről

Dr. Tímár József: Az emésztőrendszeri rákok áttétképzése és kórjósló patológiája

Dr. Juhász Márk: Thrombocytaaggregáció-gátlás és gyomornyálkahártya-védelem

Dr. Nagy Zsófia Brigitta és munkatársai: Keringő és szöveti microRNS-ek szerepe és kimutatásuk lehetőségei daganatos megbetegedésekben

Barták Barbara Kinga: A sejten kívüli szabad DNS, mint lehetséges jelátvitelekben szerepet játszó molekula molekuláris és funkcionális vizsgálatainak áttekintése

Dr. Eggenhofer Judit: Reninantagonisták

Dr. Eggenhofer Judit: A meprobamat tündöklése és bukása

Kongresszusi beszámoló

Könyvismertetések

A Magyar Belgyógyász Társaság ezévi Nagygyűlésének előzetes programja

Egyénre tervezett onkológia című kongresszus előzetes programja

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 69

BAL OLDALI AGYTÖRZSI DEKOMPRESSZIÓ HATÁSA A VÉRNYOMÁSRA ÉS A GYORS CARDIOVASCULARIS ADAPTÁCIÓRA

Dr. Légrády Péter[(1)], Dr. Barzó Pál[(3)], Dr. Vörös Erika[(2)], Dr. Bajcsi Dóra[(1)], Dr. Fejes Imola[(1)], Dr. Ábrahám György[(1)]

(1) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Belgyógyászati Klinika
(2) Radiológiai Klinika
(3) Idegsebészeti Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Többszörös kombinációs terápiával nehezen vagy nem befolyásolható elsődleges hypertonia hátterében a bal oldali rostralis ventrolateralis medulla neurovascularis pulzatilis kompressziója lehetséges oki tényezőként szerepet játszhat. Ilyen esetekben idegsebészeti neurovascularis dekompressziót követően a betegek vérnyomása tartósan csökkenhet, terápiás érzékenységük javulhat. A szerzők azt vizsgálták, hogyan alakul a cardialis autonóm neuropathia, a spontán baroreflex-szenzitivitás és a plazmanoradrenalin-szintje neurovascularis dekompressziót követően egy középkorú, terápiarezisztens hypertoniás nőbeteg esetében, akinél a bal oldali rostralis ventrolateralis medulla neurovascularis pulzatilis kompressziója igazolódott megelőzően. Az 57 éves nőbeteg vérnyomása 10-szeres vérnyomáscsökkentő kombinációval sem volt normalizálható. Műtét előtt és után fekvő és álló testhelyzetben szekvenciális analízissel meghatározták a felfelé és lefelé irányuló baroreflex-szenzitivitást. A folyamatos vérnyomás görbét a Finometer eszközzel rögzítették. Jelen feldolgozásnál csak a szisztolés vérnyomást vették figyelembe. A cardialis autonóm neuropathiát az öt standard cardiovascularis reflexteszt segítségével jellemezték, 0–10 közötti pontrendszer felállításával. A neurovascularis dekompressziót követően a cardialis autonóm neuropathia mértéke nem változott. Mind a felfelé, mind a lefelé irányuló spontán baroreflex-szenzitivitás a műtétet követően fekve és állva is emelkedett. A műtét után a beteg vérnyomása ötszörös kombináció mellett normális tartományban mozgott. A műtét után egy héttel mért plazmanoradrenalin-szint a műtét előttinek majdnem felére csökkent. Terápiarezisztens hypertonia és igazolt bal oldali neurovascularis pulzatilis kompresszió esetén a neurovascularis dekompresszió jelentős vérnyomáscsökkenést eredményez, és a gyors cardiovascularis adaptáció javulása a spontán baroreflex-szenzitivitás emelkedésével is mérhető.***

Kulcsszavak: ***agytörzs, neurovascularis, kompresszió, spontán baroreflex-szenzitivitás***

Légrády P, Barzó P, Vörös E, Bajcsi D, Fejes I, Ábrahám Gy: CHANGES OF BLOOD PRESSURE AND SHORT-TERM CARDIOVASCULAR REGULATION AFTER NEUROVASCULAR DECOMPRESSION OF THE BRAIN STEM

SUMMARY: ***In a case of primary hypertension not responding to multiple antihypertensive combination therapy the neurovascular pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla on the left side may be considered as an etiological factor for hypertension. By a neurosurgical neurovascular decompression in these cases both the blood pressure can be reduced and the conventional medication also can be become more effective. The authors analyzed the changes of the cardiac autonomic neuropathy, the spontaneous baroreflex-sensitivity and the plasma norepinephrine level after a neurovascular decompression in a middle-age resistant hypertensive woman with left-side neurovascular pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla. The blood pressure of this 57-year-old woman could not be normalized even with a 10-folder combination of drugs. Before and after the operation authors assessed in lying and standing positions the spontaneous up- and down baroreflex-sensitivity by time-domain method. Continuous blood pressure data were recorded by Finometer device, only the systolic values were counted in this work. Further cardiac autonomic neuropathy was assessed by means of five standard cardiovascular reflex tests with 0–10 score. After the decompression the autonomic score did not change. In both positions, all the up and down spontaneous baroreflex-sensitivity increased after the operation. After decompression patient's blood pressure could be normalized with a 5-folder combination of drugs. Norepinephrine decreased almost to half of the level measured prior to operation. In conclusion the neurovascular decompression of the brain stem on the left side in severe hypertension can guarantee a significant blood pressure reduction with a better baroreflex-sensitivity.***

Key words: ***brain stem, neurovascular, compression, spontaneous baroreflex-sensitivity***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *69–74.*

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 70

Terápiarezisztensnek tartjuk a magasvérnyomás-betegséget, amikor három különböző, optimális adagban alkalmazott – és ezek közül egy vízhajtó – vérnyomáscsökkentővel a célvérnyomást nem lehet elérni.[1] Igaz ugyanakkor, hogy a legtöbb rezisztensnek gondolt esetben kiderül, hogy vagy a gyógyszeres beállítás, vagy a beteg együttműködési készsége, vagy esetleg egyik sem megfelelő. Ezeket és a másodlagos etiológiai tényezőket kizárva, kb. 3–5% közé tehető az igazi terápiarezisztens HT gyakorisága. A többszörös antihipertenzív kombinációval is csak nehezen kezelhető magasvérnyomás-betegségben, az ún. konvencionális másodlagos kórokokat kizárva felmerülhet a agytörzs bal oldali NVPK-ja.

Neurovascularis pulzatilis kompresszió

A hiperaktív agyidegi tevékenységek – mint pl. a facialis, a glossopharyngealis és a trigeminusneuralgia – hátterében jól ismert a megnyúlt vagy nem típusos helyen található erek okozta neurovascularis érintkezések kóroki szerepe, amelyeket idegsebészeti úton lehet megoldani. Nagyjából 30 évvel ezelőtt napvilágot láttak az első megfigyelések arra vonatkozóan, hogy az artériás HT hátterében is előfordulhatnak ilyen, az agyörzs magasságában található neurovascularis érintkezések. Az irodalmi adatok szerint az NVPK-k lényege tehát ilyen esetkben az, hogy az ACPI és/vagy az AV nyomja vagy csak a IX-X. agyidegeket az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében, vagy csak az RVLM-t a C1 neuronok magasságában, vagy pedig mindkét struktúrát együttesen, az agytörzs bal oldalán.[2, 23, 25, 29, 30]

Cardialis autonóm neuropathia

A CAN számos tünettel járhat, a nyugalmi tachycardiától kezdve a hirtelen szívhalálig. A szimpato-vagalis egyensúly felborulása következtében megváltozik a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás napszaki ingadozása, elmarad az éjszaka folyamán ép viszonyok között mindkettő esetében bekövetkező csökkenés, ill. kialakul az ún. non-dipper jelenség. A korai, paraszimpatikus károsodás következtében relatív szimpatikus túlsúly alakul ki, ami megnövekedett nyugalmi szívfrekvenciát okoz már akkor, amikor a HT még nem jelenik meg.[6]

Spontán baroreflex-szenzitivitás

1998-ban az ATRAMI eredményei világítottak rá, hogy a csökkent spontán BRS a szívizom-infarktus utáni hosszú távú halálozás előjelzője és a szívfrekvencia-variabilitás, a balkamra-hipertrófia és a kamrai arrhythmiák független rizikófaktora.[12, 17] Szívelégtelenségben szenvedő betegekben a BRS a hosszú távú túlélés független mutatója.[26] Egy 2001-es vizsgálat szerint a BRS a diabeteses neuropathia korai diagnosztikus markere is lehet.[32] A spontán BRS károsodott HT betegekben.[15]

Esetismertetés

Egy 57 éves fehér nőbeteg került gondozásunkba 1973 óta ismert HT-val. A célvérnyomást tízszeres kombinált kezeléssel sem sikerült elérni (*1. táblázat*). Ismert volt továbbá IGT, a BMI 26,33 kg/m^2 volt, a GFR pedig 79,5 ml/min/1,73 m^2. A hipertenzív célszervkárosodások közül BKH (hátsó fal 10 mm, interventricularis septum 11 mm) és Keith–Wagener–Baker szerint II. fokozatú hipertenzív retinopathia volt jelen. A lehetséges másodlagos kórokok kizárása után (*2. táblázat*) MRA-vizsgálatot kértünk.

Az MRA-vizsgálat specifikációja a következő volt: 1 T Sigma Horizont LX, General Electric készülék, 3D SPGR/3D TOF MRA, 60–70 mm volumenvastagság és 1 mm szeletvastagság, TE: 2,9 ms, TR: 33 ms, FA: 20º. Natív és kontrasztanyagos vizsgálat történt, tetszőleges síkú MIP rekonstrukcióval. Akkor tekintettük a

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

ABPM = ambuláns vérnyomás-monitorozás
ACPI = arteria cerebelli posterior inferior
ATRAMI = autonomic tone and reflex after myocardial infarction
AV = arteria vertebralis
BKH = balkamra-hipertrófia
BMI = testtömegindex
BRS = baroreflex-szenzitivitás
CAN = cardialis autonóm neuropathia
CRT = cardiovascularis reflexteszt
CV = cardiovascularis
EKG = elektrokardiogram
ELISA = ensime linked immunosorbent assay
FA = flip angle
GFR = glomerularis filtrációs ráta
IGT = csökkent glükóztolerancia
HT = hypertonia
MIP = maximum intensity projection
MRA = angiográfiával kombinált mágneses rezonancia
MSNA = izom szimpatikus idegi aktivitás
NA = noradrenalin
n. é. = normális érték
NVD = neurovascularis dekompresszió
NVPK = neurovascularis pulzatilis kompresszió
NTS = nucleus tractus solitarii
RR_D = diasztolés vérnyomás
RRI = kamrai komplexumok közötti intervallum
RR_S = szisztolés vérnyomás
RVLM = rostralis ventrolateralis medulla
SPGR = spoiled gradient echo
SZIA = szimpatikus idegi aktivitás
TE = time of echo
TOF = time of flight
TR = time of repetition

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 71

1. táblázat. A gyógyszeres kombináció alakulása a műtét előtt és után

Műtét előtt	Műtét után
• dihydralazin 0-3-2-1 tbl.	• metoprolol 50 mg 2 × $^1/_2$ tbl.
• doxazosin 4 mg 2 × 1 tbl.	• indapamid délben 1 tbl.
• metoprolol 50 mg 2 × 1/2 tbl.	• isosorbid mononitrát 60 mg reggel 1 caps.
• indapamid délben 1 tbl.	• amlodipin 5 mg 2 × 1 tbl.
• urapdiil 90 mg 3 × 1 caps.	• losartan 50 mg $^1/_2$-0-1 tbl.
• guanfacin 2 × 1 tbl.	
• isosorbid mononitrát 60 mg reggel 1 caps.	
• amlodipin 5 mg 2 × 1,5 tbl.	
• losartan 100 mg 2 × 1 tbl.	
• moxonidin 0,4 mg 0-1-1 tbl.	

2. táblázat. A másodlagos kóreredet irányában végzett vizsgálatok

Vizsgálat	Eredmény
Vizelet-5-hidroxi-indol-ecetsav	4,2 mg/24 óra (n. é.)
Vizelet-vanillinmandulasav	5,28 mg/24 óra (n. é.)
Vese duplex ultrahang	negatív
Plazmarenin-aktivitás	0,79 ng/ml/óra (↓)
Plazmaaldoszteron-szint	213 pmol/l (n. é.)
Plazmanoradrenalin-szint (műtét előtt)	421 pg/ml (n. é.)
Plazmaadrenalin-szint	<7,5 pg/ml (n. é.)
aldoszteron/renin arány: 269,6 pmol/l per ng/ml/óra (n. é.)	

vizsgálatot pozitívnak, ha már érintkezés látszott a ér-idegi felszín között.

Az MRA szerint a betegnél az AV a nyúltvelő bal elülső felszínén enyhe benyomatot okozott az ACPI eredésének magasságában, ezért 2009 júniusában idegsebészeti úton NVD történt, melynek során altatásban bal oldali retromastoidalis feltárásból, az anatómiai képletek azonosítását követően egy szövetbarát Spongostant helyeztek be.

A CAN jellemzésére a Ewing által leírt öt hagyományos CRT-t használtuk.[3] A paraszimpatikus funkció jellemzésére a mély légzést, a Valsalva-manővert és a felállást követő szívfrekvencia-változásokat, a szimpatikus funkció megítélésére pedig a felállást és a tartós kézizomfeszítést követő vérnyomásváltozásokat regisztráló teszteket alkalmaztuk. A reflextesztek eredményei alapján pontrendszert (CAN score) állítottunk fel (normális: 0, határérték: 1, kóros: 2 pont). CAN meglétére a 2 vagy ennél magasabb pontszám utalt, 2-3 pont enyhe, 4–6 pont középsúlyos, 7–10 pont pedig súlyos fokúra.

A spontán BRS-t 10 perc fekvő és 10 perc álló testhelyzetben is meghatároztuk, mind a műtét előtt, mind pedig utána. Az adatokat – RR_S és RRI – EKG-val összekötött beat-to-beat fotopletizmográfiás ujjvérnyomásmérővel (mindkettő Finometer, TPD Biomedical Instruments) rendszerrel rögzítettük, 200 Hz-es mintavételi gyakorisággal. Az adatokat egy BRS analizáló szotverrel értékeltük (Nevrokard BRS 5.1.3; Medistar). A BRS meghatározása szekvenciális módon történt, aktuálisan csak a szisztolés vérnyomásértékeket vettük figyelembe. A BRS kalkulálásához olyan artefaktum- és/vagy extraütésektől mentes EKG-szakaszokra volt szükség, ahol az RR_S és az RRI legalább 3 egymást követő ütés során egy irányban változott (növekedett vagy csökkent). Továbbá az egyes RRI-szakaszokra teljesülnie kellett: A) a minimális RRI-változás nagyobb mint 5 ms; B) a minimális RR_S-változás nagyobb, mint 0,5 Hgmm; C) a legkisebb ütésszám legalább 3; D) a minimális korrelációs koefficiens nagyobb, mint 0,85 és a késés az RR_S és RRI között 1 ütés volt. Amennyiben a fenti feltételek teljesültek, a szoftver lineáris korrelációt számolt az RRI és RR_S között, minden szekvenciára vonatkozóan. Amikor a korrelációs koefficiens meghaladta az előzetesen megadott kritikus értéket (0,85), akkor a program regressziós koefficienst, azaz BRS-t számolt. A mérések a műtét előtti napon és azt követően a 9. napon történtek.

Az NA kvantitatív meghatározása kompetitív ELISA-technikával (2-CAT RIA, BioSource Europe S.A.), a plazmából történt. A mintavételek a műtét előtti és a posztoperatív 9. napon történtek.

A műtét előtt és után 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás is történt az eseti mérések mellett, ABPM-04 (Meditech Ltd.) készülékkel.

Eredmények

Az NVD során talált viszonyok megerősítették az MRA során leírtakat. Az NVD műtéttechnikailag is sikeres volt, szövődményt nem észleltünk.

A műtét után az RR_S és az RR_D mind esetileg, mind pedig a 24 órás ABPM-mel rögzítetten is csökkent (*1. ábra*). Technikai okok miatt a műtét utáni éjszakai mérések nem sikerültek. Műtét után az eseti vérnyomások 120/70 Hgmm tartományban mozogtak az intézetben, a beteg az otthonában később is 104–112/50–53 Hgmm értékeket mért.

A műtét után a terápiás igény is a felére csökkent (1. táblázat).

A spontán BRS álló testhelyzetben csökkent a fekvőhöz képest, és ezt a dinamikáját a műtét után is megtartotta. A spontán BRS a műtétet követően fekvő és álló testhelyzetben is emelkedett a műtét előttihez képest (*3. táblázat*).

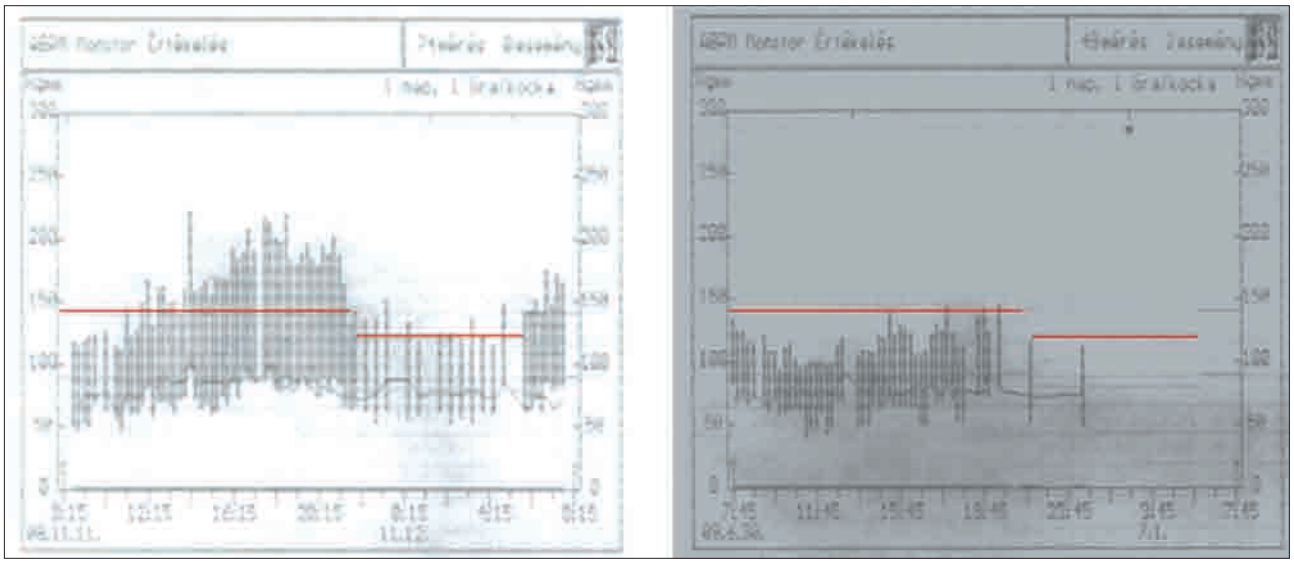
Az összesített CAN score nem változott, maradt 3, de az ortosztatikus vérnyomásesés mértéke majdnem a felére csökkent (*4. táblázat*).

Az NA a műtétet követően majdnem a műtétet megelőző érték felére csökkent, 421 vs. 282 pg/ml.

Megbeszélés

A SZIA befolyásolásán keresztül az RVLM a vérnyomás és a szívfrekvencia idegi szabályozásának központja. Az aortaívből a IX. agyideg (n. glossopharyngeus), a carotis sinusból a X. agyideg (n. vagus) viszi az ingerületet az agytörzsi központba. Utóbbi a szív bal

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 72



Műtét előtt Műtét után

1. ábra. A 24 órás ABPM alakulása műtét előtt és után

3. táblázat. A spontán BRS (ms/Hgmm) alakulása a műtét előtt és után fekvő és álló testhelyzetben

	Műtét előtt		Műtét + 9 nap	
	fekve	állva	fekve	állva
Felfelé irányuló BRS	5,8	2,51	5,8	4,07
Lefelé irányuló BRS	5,49	3,82	10,5	7,48
Összes BRS	5,62	3,29	7,51	5,57

pitvarában található mechanoreceptorokból is visz afferens ingerületet.[14] Az RVLM területén találhatók, kb. 1 mm-rel az agytörzsi felszín alatt a szimpatiko-excitátoros katecholamin-termelő, ún. C1 idegsejtek. Innen rostok indulnak a mellkasi gerincvelő intermediolateralis kolumnájában található, preganglionáris szimpatikus neuronokhoz. Ezeknek az idegsejteknek – C1 – a kisülése fokozza a SZIA-t.[5] A C1 neuronokat glutamáttal stimulálva emelkedik a vérnyomás, míg ugyanezt a területet hűtve vagy roncsolva a vérnyomás csökkenni fog csakúgy, mint gamma-amino-butirát ingerlésre.[8, 10, 24] Az NVPK során a IX-X. agyidegek leszorításakor a be- és kilépési zónájuk magasságában a leszorító artéria pulzációjának megfelelően átmeneti oxigénhiányos állapot alakul ki, ezáltal a C1 neuronok felszabadulnak az NTS gátlása alól és kisülnek.[24] Továbbá, a leszorító artéria pulzációja által közvetlenül a C1 neuronokon okozott lokális irritáció miatt az NTS-ből érkező gátló ingerületet a közvetlen ingerlés felülvezérli, és állandó kisülésre készteti a presszor magokat.[4]

Egy nem túl régi japán közleményben megerősítették azt a már korábban számos tanulmány által[14, 10, 20, 22, 24, 31] leírt megfigyelést, hogy primer HT begtegek között szignifikánsan nagyobb volt az NVPK előfordulása (35%), mint normotenzív személyekben (13%) ($p < 0,05$).[27] Egy szintén friss tanulmány azt támasztotta alá nagy felbontású, 1 mm-es szeletvastagságú MR-felvételek segítségével, hogy az RVLM NVPK-je tisztán és szignifikánsan gyakoribb primer HT betegekben (73,5%), mint szekunder HT esetén (12,5%).[7]

Jannetta és mtsai óta szintén több cikkben számol-

4. táblázat. A CAN alakulása a műtét előtt és után

	Frekvencia-változás mély légzéskor (ütés/min)	Valsalva hányados	30/15 hányados	Handgrip teszt (Hgmm)	Ortosztatikus vérnyomásesés (Hgmm)	Score
Műtét előtt	19	1,66	1,03	35	46	3
Műtét + 9 nap	15	1,21	0,97	20	23,14	3

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 73

tak már be arról, hogy az NVD az RVLM bal oldalán csökkenti a HT betegek vérnyomását, akár hosszabb – több év – távon is.[8, 9, 14, 21]

Saját korábbi munkánkban mi is beszámoltunk arról, hogy 50 primer HT esetben végzett MRA vizsgálat 43 betegnél vetette fel bal oldali agytörzsi NVPK lehetőségét. Közülük 18-nál történt – HT és a műtét tekintetében is – sikeres NVD, és ezen betegek közül kilencet 2 évig utánkövetve a vérnyomásuk és a terápiás igényük is a műtét előtti érték alatt maradt.[13]

Japán munkacsoportok leírták, hogy azokban a primer HT betegekben, akiknél igazolódott az RVLM bal oldali NVPK-ja, a plazma-NA-szint megemelkedett.[16, 19]

Arra is van már adat, hogy terápiarefrakter HT betegben, akinél bal oldali agytörzsi NVPK igazolódott, alfa-2-agonista clonidinnel kifejezett vérnyomáscsökkenést lehetett elérni.[18] Ezen túlmenően az MSNA is emelkedett bal oldali agytörzsi NVPK-val rendelkező primer HT betegekben.[28]

Az elsődleges HT patofiziológiájának jól ismert része, hogy a SZIA fokozott, és ennek részeként a baroreflex pálya ún. set-pointja is áthelyeződik, ill. maga a BRS csökken. Az artériás BR a szívfrekvencia és vérnyomás egyik legfontosabb rövid időtartamú regulátora. A kamrai arrhythmia és a hirtelen szívhalál megnövekedett kockázatával jár a baroreceptor funkció károsodása. Szívizom-infarktust követően a csökkent BRS negatív prognosztikai faktor a szíveredetű halálozás és további cardialis események tekintetében. Az ATRAMI vizsgálat során is igazolták, hogy szívizom-infarktus után 28 nappal is a BRS-csökkenés a cardialis mortalitás független jelzője.[12] Szívelégtelenségben a csökkent BRS összefüggést mutat a betegség súlyosságával, és negatívan befolyásolja a prognózist.[26] Minél súlyosabb a HT, a BRS annál inkább csökken, és számos CV esemény gyakoriságával,[32] valamint a diasztolés diszfunkcióval[17] mutat szoros összefüggést.

Az akutálisan bemutatott esetben a BRS növekedése látszott, ami várhatóan a CV kockázat csökkenésével jár, és egyben a gyors CV szabályozás javulását is jelenti.

A műtétet követően mért alacsonyabb plazma-NA-szint egyrészt alátámasztja azt az ismeretet, hogy primer HT-ben a SZIA túlműködik – hiszen a műtét utáni alacsonyabb vérnyomáshoz alacsonyabb plazmaszint társult –, másrészt megerősíti a C1 neuronok feltételezett szerepét a fokozott SZIA fenntartásában, hiszen a kompresszió megszűntetésétől eleve azt vártuk, hogy megszűnik a C1 neuronok állandó repetitív kisülése. Ez számszerűen mérve így is történt.

A CAN összesített értéke – és így súlyossága – nem változott a műtétet követően, ami arra utal, hogy a CAN elsősorban következménye a hosszabb ideje fennálló magasvérnyomás-betegségnek, így nem is várható gyors javulása. Ugyanakkor az egyes teszteket külön megvizsgálva látható, hogy az ortosztatikus hypotonia mértéke csökkent, ami szintén a gyors CV szabályozás javulásával magyarázható elsősorban.

Betegünknél a sikeres NVD-t követően mind a vérnyomás, mind a terápiás igény csökkent, a gyors CV reguláció javult, és ezzel párhuzamosan a SZIA pedig csökkent.

Következtetés

A többszörös antihipertenzív kombinációval is nehezen uralható, a konvencionális másodlagos kórokoktól mentes, terápiarezisztens HT esetén gondolni kell NVPK-ra. Kellő tapasztalatú diagnosztikus háttér esetén MRA elvégzése javasolt. Ennek során leírt bal oldali NVPK esetén megfelelő jártasságú idegsebészeti team eredményes NVD műtétet végezhet. Az NVD révén szignifikáns vérnyomáscsökkenést lehet elérni, és az antihipertenzív gyógyszerigény is csökkenhet. Az NVD-t követően növekszik a spontán BRS és csökken a plazma-NA. Az előbbi a paraszimpatikus működés erősödését, az utóbbi a SZIA csökkenését jelzi, ami együttesen a CV kockázat csökkenésének irányába mutat. Fontos hangsúlyozni, hogy a műtéti beavatkozásnak csakis a súlyos, megfelelően kivizsgált, a megszokott terápiára nem reagáló esetekben van létjogosultsága. Felmerül azonban a kérdés, hogy ha NVD révén a vérnyomás befolyásolható és a SZIA csökkenthető, akkor biztos, hogy elsődleges HT-ról van szó és nem esetleg egy eddig nem besorolt másodlagos formáról? Ennek eldöntéséhez további adatokra van még szükség.

Az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Etikai Bizottságának engedélyével (Ikt. sz.: 2/2007).

Irodalom

1. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee:** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; **289:** 2560-2572.
2. **Coffee RE, Nicholas JS, Egan BM, Rumboldt Z, D'Agostino S, Patel SJ:** Arterial compression of the retro-olivary sulcus of the medulla in essential hypertension: a multivariate analysis. J Hypertens 2005; **23:** 2027-2031.
3. **Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF:** The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med 1980; **49:** 95-108.
4. **Gajjar D, Egan B, Curè J, Rust P, VanTassel P, Patel SJ:** Vascular compression of the rostral ventrolateral medulla in sympathetic mediated essential hypertension. Hypertension 2000; **36:** 78-82.
5. **Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R:** Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. Lancet 1998; **352:** 446-449.

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 74

6. **Gerritsen J, Dekker JM, Ten Voorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD:** Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. Diabetes Care 2001; **24:** 1793-1798.
7. **Goldmann A, Herzog T, Schaeffer J, Muehling M, Haubitz B, Haller H, Becker H, Radermacher J:** Prevalence of neurovascular compression in patients with essential and secondary hypertension. Clin Nephrol 2007; **68:** 357-366.
8. **Jannetta PJ, Gendell HM:** Clinical observation on etiology of essential hypertension. Surg Forum 1979; **30:** 431-432.
9. **Jannetta PJ, Hamm IS, Jho HD, Saiki I:** Essential hypertension caused by arterial compression of the left lateral medulla: a follow-up. Perspect Neurol Surg 1992; **3:** 107-125.
10. **Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK Jr:** Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment I. Observation in 53 patients. Ann Surg 1985; **201:** 391-398.
11. **Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial MO, Joanny C, Gharib C, Milon H:** Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? J Hypertens 2002; **20:** 935–944.
12. **La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ:** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 1998; **351:** 478–484.
13. **Legrady P, Voros E, Bajcsi D, Sonkodi S, Barzo P, Abraham G:** Neurovascular pulsatile compression and neurosurgical decompression of the rostral ventrolateral medulla in medically resistant hypertensive patients. Kidney Blood Press Res 2008; **31:** 433-437.
14. **Levy EI, Clyde B, McLaughlin MR, Jannetta PJ:** Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. Neurosurgery 1998; **43:** 1-9.
15. **Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M:** Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. Circulation 2002; **106:** 2673–2679.
16. **Makino Y, Kawano Y, Okuda N, Horio T, Iwashima Y, Yamada N, Takayama M, Takishita S:** Autonomic function in hypertensive patients with neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. J Hypertens 1999; **17:** 1257-1263.
17. **Milan A, Caserta MA, Del Colle S, Dematteis A, Morello F, Rabbia F, Mulatero P, Pandian NG, Veglio F:** Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1655-1664.
18. **Morimoto S, Aota Y, Sakuma T, Ichibangase A, Ikeda K, Sawada S, Iwasaka T:** Efficacy of clonidine in a patient with refractory hypertension and chronic renal failure exhibiting neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. Hypertens Res 2009; **32:** 227-228.
19. **Morimoto S, Sasaki S, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Furuya S, Naruse S, Fukuyama R, Fushiki S:** Sympathetic activation and contribution of genetic factors in hypertension with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. J Hypertens 1999; **17:** 1577-1582.
20. **Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Naruse S, Maeda T:** Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. Hypertension 1997; **29:** 514-518.
21. **Morimoto S, Sasaki S, Takeda K, Furuya S, Naruse S, Matsumoto K, Higuchi T, Saito M,Nakagawa M:** Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla in essential hypertension. Stroke 1999; **30:** 1707-1710.
22. **Morise T, Horita M, Kitagawa I, Shinzato R, Hoshiba Y, Masuya H, Suzuki M,Takekoshi N:** The potent role of increased sympathetic tone in pathogenesis of essential hypertension with neurovascular compression. J Hum Hypertens 2000; **14:** 807-811.
23. **Nakamura T, Osawa M, Uchiyama S, Iwata M:** Arterial hypertension in patients with left primary hemifacial spasm is associated with neurovascular compression of the left rostral ventrolateral medulla. Eur Neurol 2007; **57:** 150-155.
24. **Naraghi R, Gaab MR, Walter GF, Kleineberg B:** Arterial hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla. A comperative microanatomical and pathological study. J Neurosurg 1992; **77:** 103-112.
25. **Naraghi R, Schuster H, Toka HR, Bähring S, Toka O, Oztekin O, Bilginturan N, Knoblauch H, Wienker TF, Busjahn A, Haller H, Fahlbusch R, Luft FC:** Neurovascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. Stroke 1997; **28:** 1749-1755.
26. **Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R:** Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. Br Heart J 1995; **73:** 517–522.
27. **Sakuma T, Morimoto S, Aota Y, Takahashi N, Toyoda N, Kosaki A, Maehara M, Tanigawa N, Ikeda K, Sawada S, Iwasaka T:** Efficacy of clonidine in patients with essential hypertension with neurovascular contact of the rostral ventrolateral medulla. Hypertens Res 2010; **33:** 633-637.
28. **Sendeski MM, Consolim-Colombo FM, Leite CC, Ribira MC, Lessa P, Krieger EM:** Increased sympathetic nerve activity correlates with neurovascular compression at the rostral ventrolateral medulla. Hypertension 2006; **47:** 988-995.
29. **Tamura Y, Kondo A, Tanabe H, Sasaki S:** Microvascular decompression for refractory neurogenic hypertension: case report. No Shinkei Geka 2006; **34:** 65-71.
30. **Watters MR, Burton BS, Turne GE, Cannard KR:** MR screening for brain stem compression in hypertension. Am J Neuroradiol 1996; **17:** 217-221.
31. **Yamamoto I, Yamada S, Sato O:** Microvascular decompression for hypertension-clinical and experimental study. Neurol Med Chir (Tokyo) 1991; **31:** 1–6.
32. **Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL:** Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Clin Auton Res 2001; **11:** 369–376.

Levelezési cím: Dr. Légrády Péter
Szegedi Tudományegyetem,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8.
E-mail: peter.legrady@freemail.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 75

A REZVERATROL HATÁSA 2-ES TÍPUSÚ DIABETESES BETEGEK ANYAGCSERÉJÉRE

Dr. Brasnyó Pál,[(1)] Dr. Molnár Gergő Attila,[(1)] Dr. Mohás Márton,[(1)] Dr. Markó Lajos,[(1)] Dr. Laczy Boglárka,[(1)] Dr. Cseh Judit,[(1)] Dr. Mikolás Esztella,[(1)] Dr. Szijártó István András,[(1)] Dr. Dr. Halmai Richárd,[(1)] Dr. Mészáros G. László,[(2)] Dr. Sümegi Balázs,[(3)] Dr. Winkler Gábor,[(4)] Dr. Wittmann István[(1)]

(1) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
(2) Life Sciences Foundation, Theoretical Biochemistry Group, Augusta, GA 30909, USA
(3) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
(4) Szent János Kórház II. Belgyógyászat-Diabetológia Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerzők a jelen vizsgálatban arra kerestek választ, hogy a rezveratrol befolyásolja-e, és ha igen, akkor milyen mechanizmussal a 2-es típusú cukorbetegek inzulinérzékenységét. Tizenkilenc beteget vontak be a négy hétig tartó kettős vak vizsgálatba. A betegek a rezveratrol csoportban napi 2 × 5 mg rezveratrolt kaptak, a kontroll csoportban pedig placebót. A vizsgálat kezdetén, majd kéthetenként vizsgálták a betegek inzulinrezisztenciáját, az oxidatív stressz mértékét jelző vizelet orto-tirozin/kreatinin hányadost, a vérlemezkék pAkt/Akt-szintjét, valamint a széruminkretin-szinteket. A 4 hetes rezveratrol kezelés hatására a vérlemezkék pAkt/Akt-szintje szignifikánsan növekedett, míg a vizelettel ürített orto-tirozin mennyisége és az inzulinrezisztencia ($HOMA_{IR}$) szignifikánsan csökkent. A β-sejt-működés ($HOMA_{\beta}$) és az inkretinszintek nem változtak. Ez az első humán vizsgálat, ami igazolta, hogy a rezveratrol csökkenti a 2-es típusú cukorbetegek inzulinrezisztenciáját. Ennek hátterében a rezveratrol által indukált oxidatív stressz csökkenés hatására létrejövő és az Akt aktiválásán keresztül az inzulin-jelátvitelben megvalósuló javulás állhat.***

Kulcsszavak: ***rezveratrol, 2-es típusú diabetes mellitus, inzulinrezisztencia, oxidatív stressz, orto-tirozin***

Brasnyó P, Molnár G, Mohás M, Markó L, Laczy B,. Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Halmai R, Mészáros GL, Sümegi B, Winkler G, Wittmann I: **EFFECTS OF RESVERATROL IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS**

SUMMARY: ***The authors studied whether resveratrol improves insulin sensitivity in type 2 diabetic patients, and aimed to gain insight into the mechanism of its action. Nineteen patients were enrolled and randomly assigned into two groups in the 4-week long study: patients in the resveratrol group received oral 2×5 mg resveratrol per day and the patients in the control group received placebo. At startup, after two weeks, and at the end of the trial insulin resistance, creatinine-normalized ortho-tyrosine level in urine samples (as a measure of oxidative stress), pAkt/Akt ratio in platelets and serum incretin levels were assessed. Resveratrol significantly increased pAkt/Akt levels in platelets after 4 weeks, while urinary ortho-tyrosine excretion and insulin resistance ($HOMA_{IR}$) decreased significantly by the same time. However, β-cell function ($HOMA_{\beta}$) and incretin levels were not influenced. This is the first study to show that resveratrol improves insulin sensitivity in humans. The authors hypothesize that resveratrol induced decrease in oxidative stress leads to a more efficient insulin signaling via the Akt pathway.***

Key words: ***resveratrol, type 2 diabetes, insulin resistance, oxidative stress, ortho-tyrosine***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *75–81.*

Európai epidemiológiai vizsgálatok szerint Franciaországban az igen nagy zsírfogyasztás ellenére kisebb a cardiovascularis mortalitás a hasonló fejlettségű államokhoz képest. E francia paradoxonnak nevezett jelenség hátterében az országra jellemző jelentős vörösborfogyasztást találták.[9, 19]

A vörösborban számos, az egészségre kedvező hatású polifenol található. Közülük az egyik legtöbbet vizsgált molekula a rezveratrol, aminek kedvező élettani és biokémiai hatásait számos sejtkultúrás vizsgálat és állatkísérlet már kimutatta[6], azonban humán vizsgálat még nem történt.

Ismertek a rezveratrol cardiovascularis rendszerre gyakorolt kedvező hatásai. Szerepe van a vasodilatatio fokozásában[23], az ischaemiás prekondicionálásban[15, 18], amelyek hátterében az endothelialis nitrogén-mono-

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 76

xid-szintáz (eNOS) aktiválása áll[27], gátolja a vérlemezkék aggregációját[6] és az erek simaizomsejtjeinek proliferációját is.[16] Ezeken túlmenően gyulladáscsökkentő[17] és daganatnövekedést gátló[6] hatását is leírták, sőt a kalóriamegszorítás során is aktiválódó jelátviteli útvonalak beindításán keresztül az öregedési folyamatokat is kedvezően befolyásolja.[6]

Az oxidatív stressz fontos szerepet tölt be a diabetes mellitus kialakulásában, valamint a szövődmények létrejöttében.[2, 8] Több tanulmány is igazolta, hogy a reaktív oxigéntermékek (ROS) károsítják az inzulinfüggő glukózfelvételt és glukóztárolást, így létrehozva az inzulinrezisztenciát.[7, 10, 28]

In vitro[21] és in vivo[3] vizsgálatok már igazolták a rezveratrol antioxidáns hatását, és állatkísérletek során csökkentette a cukorbetegség okozta szövődményeket.[11, 22]

Ebben a vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a rezveratrol a cukorbetegek anyagcseréjét javítja-e, illetve ennek hátterében milyen mechanizmusok állhatnak. Befolyásolja-e a szervezet antioxidáns rendszereit, illetve hatással van-e az inzulin jelátviteli mechanizmusaira?

Betegek és módszerek

Betegek

A Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottságának engedélye (ügyiratszám: 2168) és a betegek beleegyezését követően kettős vak, placebokontrollált vizsgálatunkba tizenkilenc 2-es típusú diabeteses, orális antidiabetikummal kezelt férfi beteget vontunk be, 10 beteg kapott rezveratroltartalmú készítményt, kilencen placebót.

Azok kerültek a vizsgálatba, akik elmúltak 18 évesek, beleegyeztek a vizsgálatba, klinikai jellemzők alapján – egyezően a WHO irányelvekkel – 2-es típusú diabetesesként értékelt és kezelt betegek, kreatinin-clearance-ük (C_{Cr}) Cockroft-számítás[5] szerint nagyobb vagy egyenlő 90 ml/min, és akik angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) gátlót vagy angiotenzin-II-receptor (ATIIR-) blokkolót szedtek. Kizáró ok volt az inzulinkezelés, az alkohol- vagy kábítószer-abúzus, súlyos májelégtelenség, súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV.), ismert aktív autoimmun megbetegedés, akut infekció vagy fennálló daganatos betegség.

Vizsgálati protokoll

A szűrés alkalmával került sor a részletes szóbeli és írásos tájékoztatás után a beleegyező nyilatkozat aláírására. Ekkor általános belgyógyászati vizsgálatot (kórelőzmény, fizikális státus, EKG, vérnyomás, pulzus) és rutin laboratóriumi vizsgálatot (vérkép, szérumnátrium, szérumkálium, szérumkarbamid, szérumkreatinin, szérumösszfehérje, szérumalbumin, hemoglobin $A_{1c,}$ GOT, GPT, ALP, LDH, GGT, bilirubin, protrombin) végeztünk. A testsúly, a kor és a szérum-kreatinin-szint alapján kiszámítottuk a betegek becsült C_{Cr}-ét a Cockroft–Gault-formula segítségével.

A szűrést követően a kritériumokat teljesítő betegek lipidcsökkentő kezelését átmenetileg, a vizsgálat teljes idejére szüneteltettük. A vizsgálatot 4 hét kimosási időszakot követően kezdtük meg. A kimosási periódust követően, az I. vizit előtti napon a betegek 24 órán keresztül gyűjtötték vizeletüket. A gyűjtött vizeletből 24 órás C_{Cr}, albuminürítés és orto-tirozin-ürítés vizsgálatokra mintát vettünk, folyamatos szöveti cukorszint-monitorozás (CGM) (Medtronic MINIMED, SOF-SENSOR (MMT-7002)) vizsgálatot kezdtünk. Ezután éhomi vérvételt végeztünk a következő vizsgálatok elvégzése céljából: plazmaglükóz, széruminzulin, C-peptid, triglicerid, LDL, HDL, összkoleszterin, fruktózamin, nagy érzékenységű C-reaktív protein (hsCRP), fibrinogén, homocisztein, vérkép, eritropoetin, trombocyta foszforilált Akt, valamint az összes Akt arány (pAkt/Akt). A vizsgált személyektől tesztétkezést követően 30, 60, 90 és 120 perc elteltével újabb vérmintákat vettünk (plazmaglükóz, széruminzulin, szérum-C-peptid, szérumtriglicerid). Ezután a résztvevőket véletlenszerűen két csoportba, kezelt és kontroll csoportba soroltuk be. A kezelt csoport napi 2 × 1 tbl. 5 mg-os rezveratrolt, a kontroll csoport pedig 2 × 1 tbl. placebót kapott *per os*.

Két hét elteltével a II. vizit, majd ismét 2 hét eltelvel a III. vizit alkalmával az első viziten elvégzett vizsgálatokat ismételtük.

Minták feldolgozása

A laboratóriumi vizsgálatok közül a vérkép, szérumnátrium, szérumkálium, szérumkarbamid, szérumkreatinin, szérumösszfehérje, szérumalbumin, hemoglobin A_{1c}, GOT, GPT, ALP, LDH, GGT, bilirubin, protrombin, C-reaktív protein, vizeletalbumin-ürítés, plazmaglükóz, C-peptid, triglicerid, LDL, HDL, összkoleszterin, fruktózamin, nagy érzékenységű C-reaktív protein (hsCRP), fibrinogén, homocisztein, eritropoetin mérése a PTE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézetben beállított, rutinszerűen alkalmazott módszerekkel történt.

A $HOMA_{IR}$-t, a $HOMA_{\beta}$-t. valamint az inzulinszenzitivitási indexet ($ISI_{Stumvoll}$) és a glükóz metabolikus clearence-et ($MCR_{Stumvoll}$) az irodalomból ismert képletek alapján számoltuk.[12, 14, 24]

Az oxidatív stressz mértékét jelző orto-tirozin-szint mérésére a vizeletben HPLC-módszert használtunk. A méréshez a Shimadzu Class LC-10 ADVP HPLC rendszert (Shimadzu USA Manufacturing, Inc., Canby, OR, USA) használtuk Shimadzu RF-10 AXL fluoreszcens detektorral (Shimadzu USA Manufacturing, Inc.). A tirozint 275 nm excitációs és 305 nm emissziós hullámhosszon detektáltuk. A feldolgozás további részletei a már korábban leírt módszerünkkel megegyeznek.[13]

Perifériás vérből thrombocytát izoláltunk a következőképpen: a betegektől éhgyomorra három citrátos műanyag csőbe vért vettünk, amelyeket szobahőmér-

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 77

sékleten 10 percig, 250 g-n centrifugáltuk. A felülúszót, a vörösvértestek érintése nélkül, műanyag pipettával leszívtuk. Ezt követően a thrombocytadús plazmát 20 mM Tris–HCl- és 150 mM NaCl-tartalmú, pH 7,4-es mosópufferrel forgattuk össze 1 : 1 arányban. A mintát 10 percig centrifugáltuk 500 g-n. A mosást kétszer ismételtük. Az üledéket Hepes–Tyrode-pufferben (140 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 2,5 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 11 mM glükóz, pH 7,4) reszuszpendáltuk, a thrombocytaszámot $5{,}0 \times 10^8$/ml-re állítottuk be. A thrombocytákból lizátumot készítettünk (20 mM Tris HCl, 137 mM NaCl, 1% nonilfenoxi-polietoxi-etanol (NP40), 5% glicerin, 1 mM etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA), 1 mM fenil-metil-szulfonil-fluorid (PMSF), 25 mM aprotinin, 25 mM leupeptin, 2 mM nátrium-ortovanadát, 2 mM nátrium-fluorid, 10 mM tetrasodium-pirofoszfát).

A lizátumokból Bradford-féle módszerrel, albumin standard használatával fehérjét mértünk. A thrombocyta pAkt/Akt arány mérésére Western blot technikát alkalmaztunk [pAkt(Ser473)/Akt (Cell Signaling)]. A vegyszereink a Sigmától származtak. A további feldolgozás során a már korábban leírt módszerünket alkalmaztuk.[26]

A glukagonszerű peptid-1 (GLP-1), a glukózdependens inzulinotrop peptid (GIP), valamint az amilin meghatározásához a Millipore EGLP-35K Glucagon Like Peptide-1 (Active), Millipore EZHGIP-54K (Human GIP (total), valamint a Millipore EZHAT-51K (Total Human Amylin) ELISA kiteket használtuk.

Vizsgálati készítmény és tesztétel

Az 5 mg növényi eredetű rezveratrolt (>98% *t*-rezveratrol-tartalom) tartalmazó és a placebo zselatin kapszulákat az Argina Nutraceuticalstól (korábbi nevén Admarc Nutraceuticals, Hungary) szereztük be. A placebo kapszulák csak a mikrokristályos cellulózból álló hordozóanyagot tartalmazták. A betegek compliance-át a névre szóló dobozokban maradt kapszulák száma alapján ellenőriztük. A kapszulák fehérje-, szénhidrát- és zsírtartalma elhanyagolható volt. A vizsgálat alatt mellékhatást, gyógyszer-interakciót nem észleltünk.

A tesztétkezéshez szükséges Diben tápszert a Fresenius Kabi (Németország) cégtől szereztük be. A betegek 225 ml-t kaptak alkalmanként a következő összetételben: összenergia: 945 kJ, fehérje: 10,13 g, szénhidrát: 20,81 g, zsír: 11,25 g.

Statisztikai analízis

A bemutatott adataink (CGM-paraméterek, maximális interstitialis glükózszintig eltelt idő, $HOMA_{IR}$, orto-tirozin/vizeletkreatinin, pAkt/Akt) normáleloszlást mutattak. Az egyes viziteknél mért értékek összehasonlítására párosított kétmintás t-próbát használtunk, a placebo és rezveratrol csoportok közötti összehasonlításra kétmintás független t-próbát alkalmaztunk. A pAkt/Akt hányadosokat az I. vizitnél mért hányadosra normalizáltuk (az első vizitnél ezért nincs SEM-érték megadva), így az I. és III. vizit összehasonlítására egymintás t-próbát használtunk. Adataink eloszlását az átlag ± átlagok standard hibája (SEM) feltüntetésével jellemeztük. A klinikai paraméterek közötti összefüggés statisztikai vizsgálatára Pearson-féle korrelációs vizsgálatot alkalmaztunk. A statisztikai számításokhoz SPSS 13.0 for Windows programot használtunk.

Eredmények

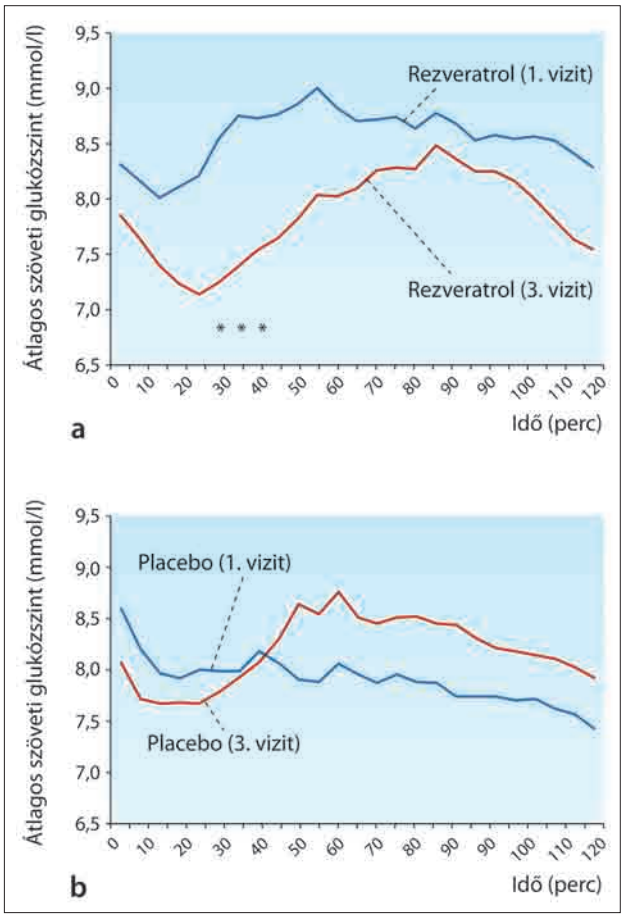
A betegek kiindulási klinikai, ill. laboratóriumi paramétereiben szignifikáns különbség nem volt (*1. táblázat*). A vizsgálat elkezdése után 2 héttel (második vizit) még nem jelentkeztek szignifikáns eltérések a vizsgált paraméterekben rezveratrol hatására sem.

1. táblázat. A betegek főbb klinikai jellemzői

(Az adatokat átlag ± SEM értékben, a szövődményeket esetszám szerint adtuk meg (i/n, igen/nem); az eGFR-t a Cockroft–Gault-formula alapján számoltuk)

	Rezveratol (n = 10)	Placebo (n = 9)	Csoportok közötti statisztikai különbség
Kor (év)	57,9 ± 2,5	52,5 ± 0,4	NS
Testsúly (kg)	90,9 ± 5,1	105,3 ± 5,6	NS
Szérumglükóz (mmol/l)	7,9 ± 0,7	8,8 ± 1,1	NS
Fruktózamin (µmol/l)	281 ± 14	288 ± 15	NS
HbA_{1c} (%)	7,50 ± 0,69	7,65 ± 0,50	NS
Szérumkoleszterin (mmol/l)	5,77 ± 0,35	5,10 ± 0,40	NS
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,40 ± 0,33	3,29 ± 0,36	NS
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,17 ± 0,07	0,97 ± 0,04	NS
Triglicerid (mmol/l)	3,20 ± 1,05	2,77 ± 0,44	NS
Nagy érzékenységű CRP (mg/l)	3,35 ± 0,74	4,05 ± 0,57	NS
eGFR (ml/min)	117 ± 10	138 ± 13	NS
Vizelet albumin/kreatinin (mg/mmol)	4,07 ± 1,38	1,95 ± 1,01	NS
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	140 ± 4	140 ± 6	NS
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	86 ± 2	89 ± 4	NS
Diabeteses nephropathia (i/n)	7/3	4/5	NS
Diabeteses neuropathia (i/n)	0/10	2/7	NS
Perifériás artériás betegség (i/n)	1/9	1/8	NS
Angina pectoris (i/n)	0/10	1/8	NS
Ischaemiás szívbetegség (i/n)	1/9	1/8	NS
Szívinfarktus (i/n)	0/10	0/9	NS
Stroke (i/n)	0/10	0/9	NS

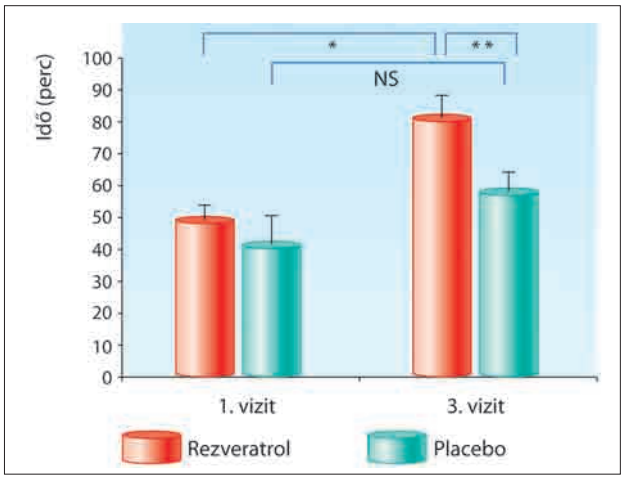
Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 78



1. ábra. Tesztétkezés utáni átlagos szöveti glükózszint (CGM-mérés) a rezveratrol (a) és a placebo (b) csoportban

*p <0,05 vs. 1. vizit

A harmadik vizitre (4. hét végére) több szignifikáns eltérést is találtunk a két csoport között. A tesztétkezést követő 120 perc alatt 5 percenkénti CGM-mérések átlaga a rezveratrol csoportban a 25. (8,5 mmol/l ± 0,86 és 7,2 mmol/l ± 0,8; p = 0,02), a 30. (8,8 mmol/l ± 0,87 és 7,4 mmol/l ± 0,8; p = 0,02) és a 35. (8,7 mmol/l ± 0,92 és 7,5 mmol/l ± 0,7; p = 0,03) percben szignifikánsan (p <0,05) csökkent a harmadik vizitre. A 35. perc után is alacsonyabb szöveti cukorértékek látszottak, de az eltérés nem volt szignifikáns. A placebo csoportban a tesztétkezés utáni 120 perc alatt nem volt szignifikáns különbség a kiindulási CGM-értékekhez képest (*1. ábra*). A CGM-mel mért maximális interstitialis vércukorszintig eltelt idő szignifikánsan megnyúlt a rezveratrolt szedő betegeknél (49,50 ± 4,37 min és 81,25±7,24 min; p = 0,006), szemben a placebót szedő betegekkel, akiknél nem változott (41 ± 9,7 min és 58,1 ± 6,3 min, NS). A harmadik viziten a maximális interstitialis vércukorszintig eltelt idő a rezveratrol és a placebo csoport között is szignifikánsan különbözött (p = 0,03) (*2. ábra*).

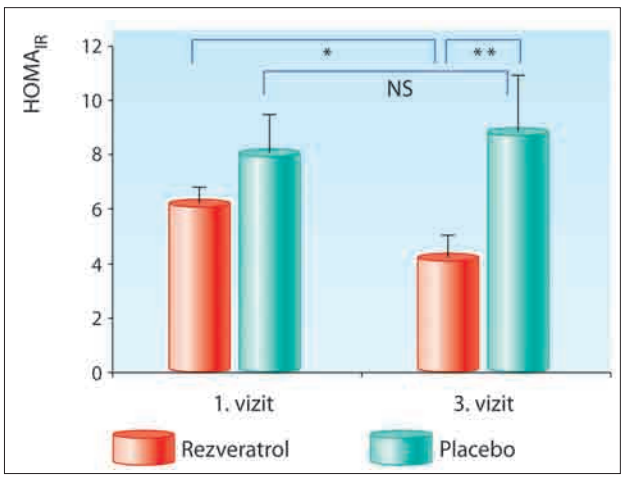


2. ábra. Tesztétkezés után CGM-mel mért maximális interstitialis cukorszint kialakulásáig eltelt idő

*p = 0,006; **p = 0,030; NS: nem szignifikáns

A rezveratrolt szedő betegek inzulinrezisztenciája (HOMAIR) (6,20 ± 1,11 vs. 4,26 ± 0,78, p = 0,046) szignifikánsan csökkent a harmadik vizitre, és a placebót szedők értéke nem változott (8,00 ± 1,50 és 8,82 ± 2,08). A harmadik vizitre a két csoport között is szignifikáns különbség volt (8,82 ± 2,08 és 4,26 ± 0,78, p = 0,049, *3. ábra*). A $HOMA_{\beta}$-értékben nem találtunk szignifikáns eltérést sem a placebo (118,51 ± 29,89 és 129,66 ± 34,34), sem a rezveratrol csoportban (95,91 ± 19,32 és 74,68 ± 11,00), sem a csoportok között.

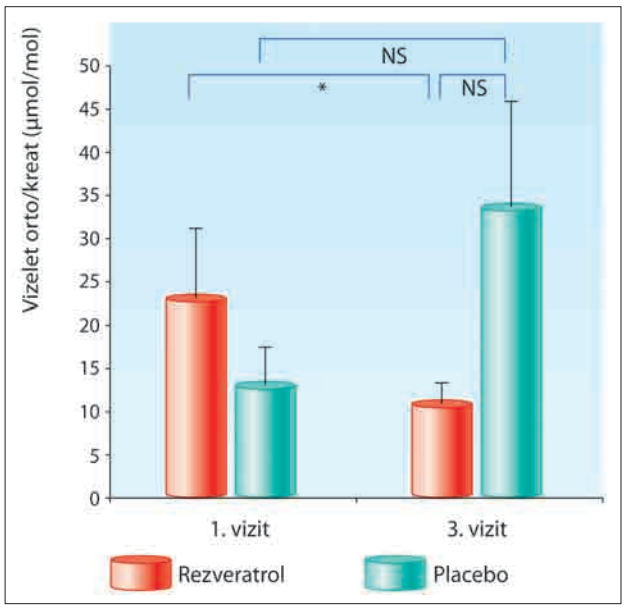
A vizeletben történő orto-tirozin-kiválasztás (vizelet orto-tirozin/kreatinin arány) szignifikánsan csökkent rezveratrol kezelés hatására (23,3 ± 8,0 µmol/mol



3. ábra. Az inzulinrezisztencia ($HOMA_{IR}$) változása 4 hét után a rezveratrol és a placebo csoportban

*p = 0,046; **p = 0,049; NS: nem szignifikáns

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 79

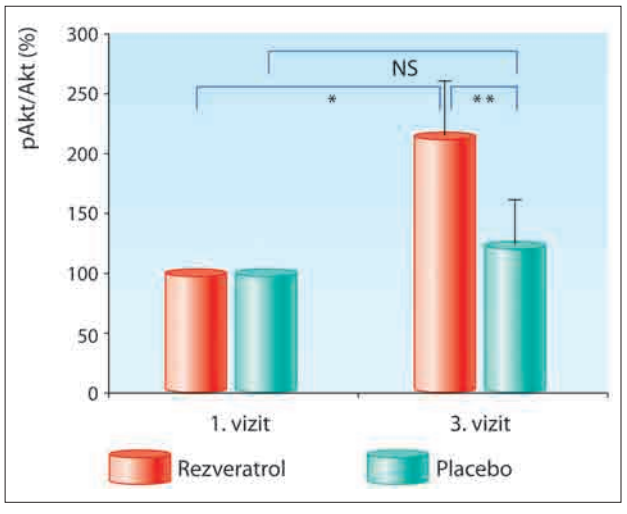


4. ábra. A vizelet orto-tirozin/kreatinin (orto/kreat) arány változása négy hét után a rezveratrol és a placebo csoportban

*p = 0,040; NS: nem szignifikáns

és 10,7 ± 4,1 µmol/mol, p = 0,04), a placebo csoportban nem változott (12,8 ± 4,7 és 33,5 ± 12,2, p = NS, *4. ábra*).

A rezveratrol kezelés negyedik hetére a foszforilált Akt/Akt (pAkt/Akt) szignifikánsan növekedett (100% és 214,5 ± 46,7%, p = 0,037), a placebo csoportban nem változott (100% és 123,0 ± 34,1%, NS, *5. ábra*).



5. ábra. Az Akt foszforilációjának változása 4 hét után a rezveratrol és a placebo csoportban

*p = 0,037; **p = 0,067; NS: nem szignifikáns

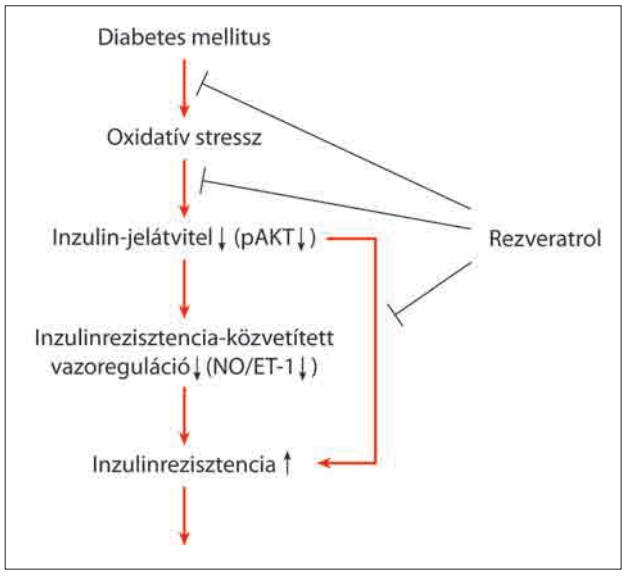
A harmadik vizit idején sem az amilin-, sem a GIP-, sem pedig a GLP-1-szintben szignifikáns változást nem találtunk: az amilinszint a rezveratrolt szedőkben 2,98 ± 0,28 pM, a placebo csoportban 3,11 ± 1,03 pM (p = NS), a GIP-szint a rezveratrolt szedőkben 38,22 ± 3,33 pg/ml, a placebo csoportban 36,23 ± 3,33 pg/ml (p = NS), a GLP-1-szint a rezveratrolt szedőkben 7,7 ± 0,68 pM, a placebo csoportban 7,2 ± 0,32 pM (p = NS) volt.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a transz-rezveratrol hatását vizsgáltuk 2-es típusú diabeteses betegekben. Napi 2 × 5 mg orálisan bevitt transz-rezveratrol csökkentette az inzulinrezisztenciát, csökkentette a vércukorértékeket, valamint a vércukorcsúcs idejét is eltolta. Ezen kívül növelte a pAkt/Akt arányt, valamint csökkentette az oxidatív stressz mértékét. Nem volt hatással a β-sejt-funkcióra ($HOMA_{\beta}$), illetve nem befolyásolta a GLP-1-, GIP- és az amilinszintet.

Ismert, hogy az oxidatív stressznek fontos szerepe van az inzulinrezisztencia kialakításában.[2, 8] A rezveratrol pedig *in vitro* hatékony oxigénszabadgyök-fogó[21], illetve *in vivo* is csökkenti az oxigénszabadgyök-termelést az antioxidáns enzimek szintjének/aktivitásának emelésével.[23] Eredményeink – a korábbi vizsgálatokkal összhangban – arra utalnak, hogy a rezveratrol valóban hatékonyan csökkenti az oxidatív stresszt, ahogy azt korábban találták humán leukaemia K562 sejtvonalon[4], illetve streptozotocinnal diabeteszessé tett patkányokban is.[11, 22]

Ismert a rezveratrol vércukorcsökkentő hatása diabeteses patkányokban, aminek hátterében Akt- és eNOS-aktivációt találtak.[20, 25] Az Akt-foszforiláció



6. ábra. A rezveratrol lehetséges hatása a sejten belüli jelátviteli utakra és az anyagcserére

Tördelt MBA jo.qxd 6/7/12 10:46 Page 80

(pAkt/Akt arány növekedése) egyik fontos lépése az inzulin jelátviteli mechanizmusának.[1] Jelen vizsgálataink arra utalnak, hogy a rezveratrol vércukorcsökkentő hatásában az ember esetében is szerepet játszhat az Akt jelátvitel aktiválása.

Bár jelenleg még egyértelmű ok-okozati kapcsolatot nem tudunk kimutatni az oxidatív stressz és az Akt jelátviteli mechanizmusainak károsodása között, nagy valószínűséggel ezek jelen vannak. Nehéz megmondani, hogy a rezveratrol (vagy származékai) hatékony antidiabetikus szerek lesznek-e. Jelen vizsgálatunk, további vizsgálatokkal együtt azonban segíthet tisztázni az inzulinrezisztencia, ill. egyéb betegségek és az oxidatív stressz közti kapcsolatot (*6. ábra*).

Irodalom

1. **Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini GP:** Oxidative stress and vascular disease in diabetes: is the dichotomization of insulin signaling still valid? Free Radic Biol Med 2008; **44:**1209-1215.
2. **Baynes JW:** Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991; **40:** 405–412.
3. **Bhavnani BR, Cecutti A, Gerulath A, Woolever AC, Berco M:** Comparison of the antioxidant effects of equine estrogens, red wine components, vitamin E and probucol on low-density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. Menopause 2001; **8:** 408.
4. **Chan WH:** Effect of resveratrol on high glucose-induced stress in human leukemia K562 cells. J Cell Biochem 2005; **94:** 1267-79.
5. **Cockcroft DW, Gault MH:** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
6. **Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, Galletti P, Zappia V, Della Ragione F:** Resveratrol: from basic science to the clinic. Cell Cycle 2007; **6:** 2495-510.
7. **Delbosc S, Paizanis E, Magous R, Araiz C, Dimo T, Cristol JP, Cros G, Azay J:** Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. Atherosclerosis 2005; **179:** 43-9.
8. **Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID:** The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. Antioxid Redox Signal 2005; **7:** 1040-1052.
9. **Goldfinger TM:** Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. Cardiol Clin 2003; **21:** 449.
10. **Houstis N, Rosen ED, Lander ES:** Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. Nature 2006; **440:** 944-8.
11. **Kumar A, Kaundal RK, Iyer S, Sharma SS:** Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy. Life Sci 2007; **80:** 1236-1244.
12. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; **28:** 412-419.
13. **Molnár GA, Wagner Z, Markó L, Kőszegi T, Mohás M, Kocsis B, Matus Z, Wagner L, Tamaskó M, Mazák I, Laczy B, Nagy J, Wittmann I:** Urinary ortho-tyrosine excretion in diabetes mellitus and renal failure: evidence for hydroxyl radical production. Kidney Int 2005; **68:** 2281-7.
14. **Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, Kotani K, Miyanaga M, Tokunaga K, Takahashi M, Nishizawa H, Kishida K, Kuriyama H, Hotta K, Yamashita S, Matsuzawa Y:** Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2001; **24:** 2127-33.
15. **Palfi A, Bartha E, Copf L, Mark L, Gallyas F Jr, Veres B, Kalman E, Pajor L, Toth K, Ohmacht R, Sumegi B:** Alcohol-free red wine inhibits isoproterenol-induced cardiac remodeling in rats by the regulation of Akt1 and protein kinase C alpha/beta II. J Nutr Biochem 2009; **20:** 418-425.
16. **Poussier B, Cordova AC, Becquemin JP, Sumpio BE:** Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis. J Vasc Surg 2005; **42:** 1190-7.
17. **Radnai B, Tucsek Z, Bognar Z, Antus C, Mark L, Berente Z, Gallyas F Jr, Sumegi B, Veres B:** Ferulaldehyde, a water-soluble degradation product of polyphenols, inhibits the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in mice. J Nutr 2009; **139:** 291-297.
18. **Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK:** The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. Free Radic Biol Med 1999; **27:** 160-169.
19. **Renaud S, de Lorgeril M:** Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease . The Lancet 1992; **339:**1523-1536.
20. **Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M:** Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. Biochem Pharmacol 2009; **77:** 1053-63.
21. **Rüweler M, Gülden M, Maser E, Murias M, Seibert H:** Cytotoxic, cytoprotective and antioxidant activities of resveratrol and analogues in C6 astroglioma cells in vitro. Chem Biol Interact 2009; **182:** 128-35.
22. **Sharma S, Anjaneyulu M, Kulkarni SK, Chopra K:** Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, attenuates diabetic nephropathy in rats. Pharmacology 2006; **76:** 69-75.
23. **Silan C:** The Effects of Chronic Resveratrol Treatment on Vascular Responsiveness of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Biol Pharm Bull 2008; **31:** 897-902.
24. **Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J:** Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000; **23:** 295-301.
25. **Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Otani H, Bagchi D, Das DK, Maulik N:** Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. Free Radic Biol Med 2007; **43:** 720-9.
26. **Wagner L, Laczy B, Tamaskó M, Mazák I, Markó L, Molnár GA, Wagner Z, Mohás M, Cseh J, Fekete A, Wittmann I:** Cigarette smoke-induced alterations in endothelial nitric oxide synthase phosphorylation: role of protein kinase C. Endothelium 2007; **4:** 245-55.
27. **Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte**

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 81

K, Förstermann U: Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin Present in Red Wine, Enhances Expression and Activity of Endothelial Nitric Oxide Synthase. Circulation 2002; **106:** 1652-1658.

28. **Wei Y, Whaley-Connell AT, Chen K, Habibi J, Uptergrove GM, Clark SE, Stump CS, Ferrario CM, Sowers JR:** NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance, and remodeling in the transgenic (mRen2) rat. Hypertension 2007; **50:** 384-91.

Levelezési cím: Prof. Dr. Wittmann István
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu



A Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlése
2012. december 13-tól 15-ig

Budapesten, a NOVOTEL Accor Hotels – Budapest Centrumban kerül megrendezésre
(1088 Budapest, Rákóczi út 43–45.)

A rendezvény a Magyar Belgyógyász Társaság és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék közös, akkreditált, pontszerző kurzusa.
A Nagygyűlés programjában a belgyógyászat szinte minden ága szerepel. A pulmonológia, az onkológia és a toxikológia kiemelt témakörein kívül újdonságként szerepelnek az igazságügyi orvostan és az orvosi etika aktualitásai. A kiemelt témákkal foglalkozó plenáris ülések mellett szatellita szimpóziumokra, szabad előadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára is sor kerül. Az élő videóközvetítéses esetbemutatások igen értékes részei a kongresszusnak.

Jelentkezés és az előadás/poszter összefoglalók benyújtása: elektronikus úton a http://www.mbt44ngy.hu honlapon keresztül.

Terjedelem: címmel, szerzőkkel együtt maximum 2500 karakter.

Határidő: 2012. október 10.

Az előadás-kivonatok a Magyar Belorvosi Archívumban közlésre kerülnek.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc,Tel.: 215-1224 vagy Tel./Fax: 210-1007
E-mail: mbt44ngy@gmail.com vagy szalay@bel1.sote.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 82

A *PREKURABILITÁCIÓ* (*PRE*VENCIÓ, *KUR*ÁCIÓ, REH*ABILITÁCIÓ*), A MEGELŐZÉS, A GYÓGYÍTÁS ÉS A REHABILITÁCIÓ EGYSÉGÉNEK ÉS EGYIDEJŰSÉGÉNEK FONTOSSÁGA A MAGAS VÉRNYOMÁSBAN SZENVEDŐ BETEGEK ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Vályi Péter

Margit Kórház, Belgyógyászati Mátrix Osztály, Csorna

ÖSZEFOGLALÁS: ***A mindennapi betegellátásban a diagnózis minél pontosabb megállapítására, a diagnosztizált betegségek bizonyítékokon alapuló gyógyítására összpontosítunk. Az általánosan megszokott, szigorúan medikális, leegyszerűsítő szemlélet mellett egyre nagyobb jelentősége van a bio-pszicho-szociális megközelítésnek is. A közlemény célja, hogy az egészség korszerű fogalmát figyelembe véve egy átfogó szemléletnek, a prevenció-gyógyítás-rehabilitáció egységének és egyidejűségének, a „prekurabilitációnak" (PREvenció, KURáció, rehABILITÁCIÓ) a fontosságát hangsúlyozza egy olyan betegségben – a magasvérnyomás-betegségben – szenvedő személyek esetében, amelyik a szervi szövődményeken keresztül nemcsak az egyes szervrendszereknek, hanem az egész szervezetnek a károsodását jelenti. A hypertoniában szenvedő beteg ellátásakor nemcsak a vérnyomás csökkentésére, a szervi szövődmények, a társbetegségek megelőzésére és gyógyítására kell figyelni, de törekedni kell arra, hogy meghatározzuk az egyén össz-szervezeti egészségkárosodását, a környezeti és személyes tényezők befolyásoló hatását, mindezek összefüggését a megszokott napi teendőkkel és a társadalom életében történő részvétellel. Csak ez a komplex megközelítés teszi lehetővé az érintett személy egészségének minél teljesebb helyreállítását.***

Kulcsszavak: ***magas vérnyomás, egészség, össz-szervezeti egészségkárosodás, megelőzés, gyógyítás, rehabilitáció***

Vályi P: THE IMPORTANCE OF *'PRECURABILITATION'*, THE UNITY AND COEXISTENCE OF *PRE*VENTION, *CUR*ING AND REH*ABILITATION*, IN THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY: ***In the everyday clinical practice main objectives are the accurate establishment of the diagnosis and evidence based treatment of diagnosed diseases. Besides accustomed, rigorously medical, simplifying aspect, the bio-psycho-social approach is gaining an increasing importance. The objective of the article is, taking modern definition of health into account, emphasizing the importance of a new approach, the concept of 'precurabilitation' (unity and coexistence of PREvention, CURing, rehABILITATION) in the complex management of patients, having primary hypertension, a disease, impairing not only target organs, as well as the whole person. In the management of a hypertensive patient, besides decreasing blood pressure, preventing and treating target organ complications and coexisting diseases, we should assess the whole person impairment, the effects of environmental and personal factors, and their influence on activities of daily living and participation in the life of society. This complex approach only permits the more complete restoration of health of an affected person.***

Key words: hypertension, health, whole person impairment, prevention, curing, rehabilitation

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *82–87.*

A mindennapi betegellátásban a diagnózis minél pontosabb megállapítására, a diagnosztizált betegségek bizonyítékokon alapuló gyógyítására összpontosítunk. A diagnosztikai kritériumok a populációs normától való eltérés meghatározásán alapulnak. A csak az eltérések hangsúlyozása tulajdonképpen az egyén másságának, a kórosnak a kiemelését jelenti, ami sérti az esélyegyenlőséghez való jogot. A betegség, sérülés, veleszületett rendellenesség okozta károsodások meghatározása mellett nagy jelentősége van a megmaradt, fejleszthető képességek – az életkori sajátosságokat is figyelembe vevő – folyamatos felmérésének, mert ez a további károsodások megelőzésének, célirányos kezelésének, a rehabilitációnak, az egyén társadalmi teljes értékűsége visszanyerésének, reszocializációjának az alapja. Az általánosan megszokott, szigorúan mediká-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 83

lis, leegyszerűsítő szemlélet mellett egyre nagyobb jelentősége van – elsősorban az érintett személy szempontjából – a bio-pszicho-szociális szemléletnek is. A közlemény célja ennek az átfogó szemléletnek, a prevenció-gyógyítás-rehabilitáció egységének és egyidejűségének, a *prekurabilitáció (PREvenció, KURáció, rehABILITÁCIÓ)* fogalma fontosságának a hangsúlyozása olyan betegség – a magasvérnyomás-betegség – esetében, amelyik a szervi szövődményein keresztül nemcsak az egyes szervrendszereknek, hanem az egész szervezetnek a károsodását jelenti. Komplex módon akadályozza a betegségben szenvedő személy mindennapi megszokott tevékenységét, korlátozza részvételét a társadalom életében. A prekurabilitáció gondolata egy kísérlet arra, hogy a beteggel eddig elkülönülten foglalkozó szakemberek munkája eredményeképpen ne csak a diagnózis megállapítása, a gyógyító tevékenység legyen a cél, hanem a további egészségkárosodás megelőzése, az egyén egészségének minél teljesebb visszanyerése.

A témának – újszerűsége miatt – nincs irodalma, de a prekurabilitációs szemlélet kialakításához, megvalósításához szükséges legfontosabb irodalmi források feltüntetésre kerülnek.

Az egészség korszerű fogalma, mint a prekurabilitációs szemlélet alapja

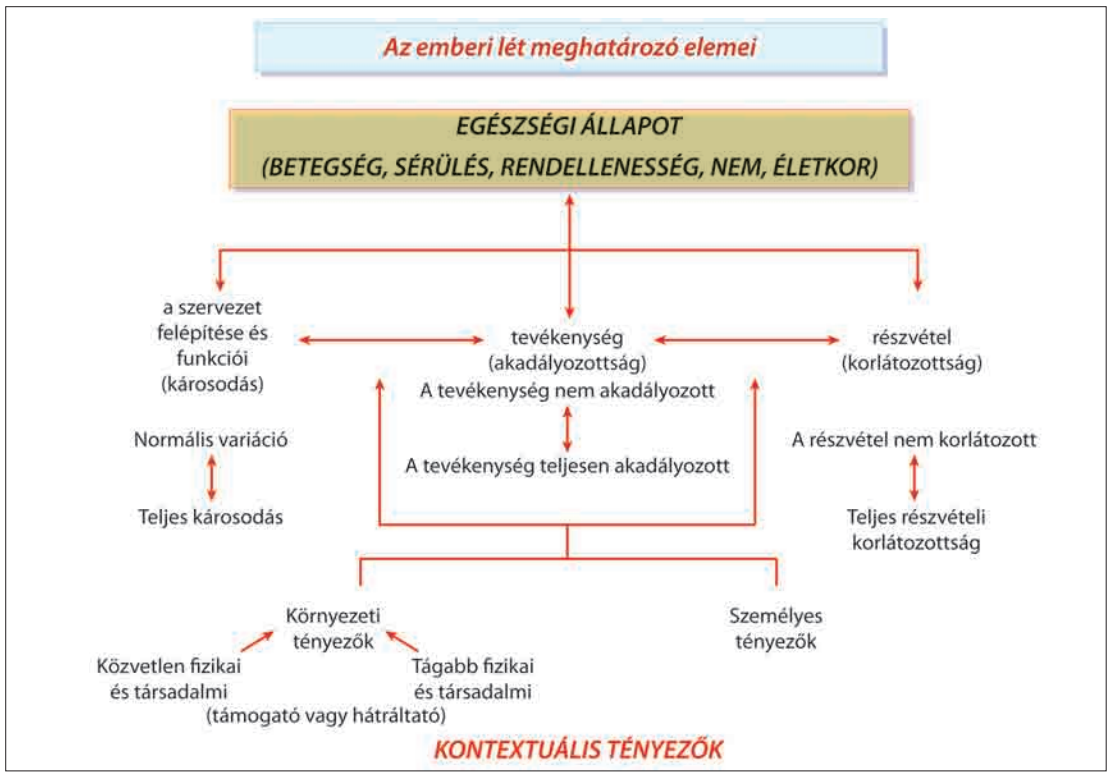
Az Egészségügyi Világszervezet 1946-ban kiadott egészségdefinicíója általánosan ismert. E szerint az egészség a teljes fizikai, lelki és szociális jóllét állapota, nemcsak a betegség vagy a fogyatékosság hiánya.[11] Az egészség dinamikus fogalom, amit leghelyesebben az egyén funkcióképességének, értékteremtő képességének a szemszögéből közelíthetünk meg. Az egészség pozitív fogalom, amely a hangsúlyt az adott személy teljesítőképességének, személyes tulajdonságainak, a fizikai és a társadalmi környezetnek az egyensúlyára helyezi. Az egészség olyan állapot, amelyre nemcsak a betegség és a korai halál kockázatától mentesség a jellemző, hanem az emberi szervezet anatómiai és funkcionális épsége, a teljesítményre való képesség, a személyes értékek, a családi, a munka- és a társadalmi feladatok ellátásának, a fizikai, biológiai és a társadalmi hatásokkal megküzdésnek a képessége, a jóllét érzése is.[8] Az egészségközpontúság, mint a korszerű betegellátás alapja, az utóbbi időben egyre inkább előtérbe kerül.[9]

Betegség, egészségkárosodás, tevékenység akadályozottsága, társadalmi részvétel korlátozottsága, mint egy kedvezőtlen eseménysor elemei és a prekurabilitáció, mint az ennek a felszámolására irányuló átfogó tevékenység

A szigorúan vett orvosi szemlélet mellett a korábban már említett bio-pszicho-szociális szemlélet segít abban, hogy a betegség megelőzését, a beteg személy gyógyítását és rehabilitációját egy egységet képező, egyidejűleg végzendő tevékenységnek tekintsük. Az ember speciális anatómiai struktúrával, komplex funkcióval rendelkező biológiai lény; ugyanakkor céltudatos tevékenységet folytat. Ezt a tevékenységet a társadalom tagjaként, a társadalom életének résztvevőjeként végzi. A betegség átmenetileg, tartósan vagy véglegesen kedvezőtlenül befolyásolja az egészségi állapotot, megváltoztatja az anatómiai struktúrát (szubcelluláris, celluláris, szöveti vagy szervi szinten), hátrányosan érintheti a funkcióképességet, *egészségkárosodás*t okoz. Az egyes szervek, szervrendszerek károsodása az *egész szervezetre vonatkozó egészségkárosodás*ban nyilvánul meg. Az egészségkárosodás mértékének értékelésekor figyelembe kell venni azokat a kompenzatorikus mechanizmusokat is, amelyek a betegség okozta szerkezeti és működési változásokat mérséklik, ugyanakkor a szervezet funkcionális tartalékait is csökkentik. Az egészségi állapotot átmenetileg vagy tartósan kedvezőtlenül befolyásolhatja a betegség kezelése is (gyógyszermellékhatások, műtétek következményei stb.). *Az egészségkárosodás mértékének a meghatározása nem a betegségek, diagnózisok, leletek felsorolását jelenti, hanem azokat figyelembe véve, az anatómiai és funkcióváltozás tartósságának, súlyosságának a felmérését, valamint, hogy ezek milyen mértékben befolyásolják az ember napi megszokott tevékenységét, társadalmi kapcsolatrendszerét. Az egészségkárosodás* – mértékétől függően – ideiglenesen, tartósan vagy véglegesen *akadályozhatja az érintett személyt a megszokott tevékenységében, mindennapi feladatainak ellátásában, korlátozhatja az egyénnek a társadalom életében történő részvételét is* (beleértve a rendszeres jövedelemszerző képességet, a munkavégzést, de a családi kapcsolatrendszert, a kulturális vagy a hitéleti tevékenységet stb. is). A napi tevékenységet, a társadalmi részvételt befolyásolja a rendszeres kezelés szükségessége is: szigorú diéta tartása, rendszeres gyógyszerelés (különösen a parenterális, pl. inzulin) szükségessége, citosztatikus kezelési ciklusok, dialízis stb. Az egészségkárosodás mértékét és következményeit a támogató vagy akadályozó fizikai és/vagy társadalmi környezet, a személyes tulajdonságok (pl. motiváltság, gyógyulni akarás), az életkorral járó eltérések is meghatározzák (*1. ábra*).[1, 4, 10] A betegségnek, az annak a következményeként kialakuló egészségkárosodásnak, a napi tevékenység akadályozottságának, a társadalmi részvétel korlátozottságának *folyamatos megelőzése, a gyógyítás* (személyi és tárgyi feltételrendszerével) és a *rehabilitáció* (beleértve az orvosi, szociális, foglalkoztatási stb. rehabilitációt), mint az egészség visszanyerésére irányuló fizikai és társadalmi környezeti tényezők, a személyes tulajdonságok kedvező befolyásolása, komplex, egyidejű, egymással szoros kapcsolatban lévő tevékenységekként (a *prekurabilitáció*) a gyakran irreverzíbilisnek tűnő folyamatot megállíthatják, jelentős mértékben vagy teljesen vissza is fordíthatják.[6]

A hagyományos orvosi szemlélet a megelőzést, a

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 84



1. ábra. Az egészségi állapot összetevői, az egészségi állapot változása és az azt befolyásoló tényezők (1, 10 alapján)

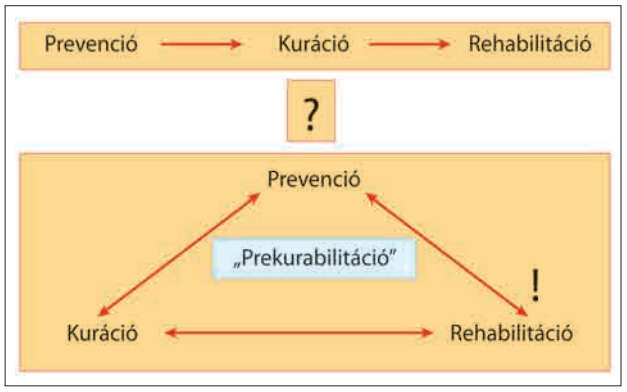
gyógyítást és a rehabilitációt egymástól elkülönülő tevékenységeknek tekinti. A megelőzésen belül is megkülönböztetnek elsődleges (a betegség kialakulásának a prevenciója), másodlagos (a betegség progressziójának a prevenciója), harmadlagos (a betegség szövődményeinek a prevenciója) megelőzést. Ez a szemlélet legfeljebb didaktikai szempontból tartható fenn.

Az akut betegségek megfelelő kezelésre, vagy önmaguktól is meggyógyulnak. A legnagyobb társadalmi terhet a krónikus, nem fertőző betegségek jelentik, mint pl. a cardiovascularis, a mozgásszervi, az onkológiai, a krónikus légzőszervi vagy anyagcsere- és táplálkozási betegségek. Ezeknek a betegségeknek a megelőzése, kezelése, a betegek rehabilitációja egymással szorosan összefüggésben kellene, hogy történjen.

A szervezet bármilyen külső vagy belső kedvezőtlen tényezőre azonnal reagál, különböző mechanizmusokkal megkísérli korlátozni a hatást, megelőzni a további progressziót, elindulnak gyógyító és helyreállító folyamatok, azaz egyidejűleg zajlik az „önmegelőzés”, az „öngyógyulás”, az „önrehabilitáció”. A kedvezőtlen tényező(k) hatása elhúzódhat és/vagy olyan erősségű lehet, amit vagy aminek a következményeit a szervezet önmaga már nem tudja elhárítani vagy az elhárító mechanizmusok válnak kóroki tényezővé. Ekkor válik szükségessé a külső beavatkozás, amely egyidejűleg jelenti – mintegy utánozva a természetet – a prevenciót, a gyógyítást és a rehabilitációt. A korszerű diagnosztikai módszerek (pl. molekuláris szintű ábrázolás, pozitronemissziós tomográfia vagy mágneses rezonanciás vizsgálat) már nagyon korán elkülöníthetővé teszik az ép és a kórossá váló anatómiai szerkezetet és működést, ami alapján ma már nehéz meghatározni, hogy mi számít pontosan megelőzésnek, gyógyításnak, rehabilitációnak. Mindezek alapján, illuzórikus a primer, szekunder, tercier prevenció elkülönítése, a megelőzést egy holisztikus tevékenységnek kell tekinteni, amelynek a kóros folyamat kialakulásának a prevenciójától a betegségek és társbetegségek okozta komplex szervelégtelenség megelőzéséig folyamatosan kell érvényesülnie. A korszerű kezelési módoktól elvárjuk, hogy ne csak a panaszokat és a tüneteket csökkentsék, de gátolják a folyamat progresszióját, kedvező esetben fordítsák vissza a kóros folyamatot. A korszerű rehabilitációs módszereknek már kezdettől erősíteniük kell a szervezet védekező és elhárító tevékenységét, a kedvező kompenzációs mechanizmusokat, a megmaradt és fejleszthető funkciókat, tevékenységet, képességeket. Mindez azt jelenti, hogy a megelőzési, gyógyítási és helyreállító tevékenységnek kezdettől fogva egyidejűleg, egymással szoros összefüggésben, egységet képezően kell végbemennie (prekurabilitáció) (*2. ábra*).

A prekurabilitációs szemlélet megkívánja a betegség – egészségkárosodás – napi tevékenység akadályozottsága – társadalmi részvétel korlátozottsága összefüggésrendszernek, az azt befolyásoló kontextuális tényezőknek a komplex ismeretét is, mert csak a rendszerszerű szemlélet biztosítja az egészség megőrzését, az egészségkárosodás megelőzését, az egészség minél teljesebb mértékű helyreállítását.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 85



2. ábra. A megelőzés, a gyógyítás és a rehabilitáció nem egymást követő, hanem egymással szoros összefüggésben lévő, egyidejűleg végzendő, egységet képező tevékenységek

A prekurabilitációs szemlélet jelentősége a magas vérnyomásban szenvedő beteg ellátásában

A magasvérnyomás-betegség, potenciális szervi szövődményeivel, az egész szervezetet károsító betegség prototípusa.

A magasvérnyomás-betegség megelőzését, diagnosztikáját, kezelését illetően utalok az utóbbi években megjelent magyar nyelvű összefoglaló közleményekre.[3, 5]

A magas vérnyomásban szenvedő beteg ellátása során a megelőzés, gyógyítás, rehabilitáció szoros kapcsolatát néhány példa illusztrálja. A megelőzésének már generációkkal korábban meg kellene kezdődnie, hiszen az „imprinting" jelenség miatt már a nagyszülők életvitele rögződik a DNS-ben, ami hatással van a leszármazottak egészségi állapotára.[2, 12] Nagyon fontos az intrauterin környezet is, különösen a 3. trimeszterben. Az ekkor észlelhető hypercholesterinaemia a születendő gyermeknél jelentősen fokozza a szív- és érrendszeri betegség kialakulásának kockázatát.[7] Következésképpen a nagyszülők vagy az édesanya étrendi kezelése nemcsak a saját betegségüket befolyásolja kedvezően, hanem hozzájárulhat az utódok betegségének megelőzéséhez is.

A környezeti és életmódi tényezők befolyásolása (pl. konyhasó fogyasztásának csökkentése, testsúlycsökkentés, rendszeres testmozgás, korszerű étrend stb.) egyidejűleg hat kedvezően a magas vérnyomás megelőzésére, kezelésére, a magas vérnyomásban és az általa okozott célszervkárosodás(ok)ban, társbetegségekben szenvedő beteg rehabilitációjára.

A korszerű antihipertenzív szerek nemcsak a vérnyomást csökkentik, de mérséklik a szív- és érrendszeri morbiditást és mortalitást, előnyösen befolyásolják, de legalábbis nem rontják a többi fennálló kockázati tényezőt, csökkentik vagy gátolják a célszervkárosodás kialakulását, nem rontják, vagy akár kedvezően hatnak a társuló betegségekre és állapotokra. A magas vérnyomásban szenvedő beteg korszerű szemléletű rehabilitációja során a megfelelő időben elkezdett, folyamatosan alkalmazott pszichés és fizikai beavatkozások csökkentik a magas vérnyomás kialakulásában és fenntartásában szerepet játszó patogenetikai tényezők hatását (pl. a rendszeres testmozgás a vagushatás erősítésével ellensúlyozza a fokozott szimpatikus aktivitást, javítja a baroreceptor-érzékenységet, a stressz megfelelő kezelése a pszicho-immuno-endokrin-cardiovascularis kölcsönhatások kedvező befolyásolásával mérsékli a vérnyomásválaszt, a magas vérnyomás és az atherosclerosis kialakulásában és fenntartásában szerepet játszó krónikus, kis intenzitású gyulladást); megelőzhetik vagy lassíthatják a célszervkárosodásokat, azok kedvezőtlen funkcionális következményeit; a betegség okozta egészségkárosodás mellett a megmaradt képességek felmérése lehetővé teszi azok fejlesztését (pl. szélütést követően); a támogató környezet kialakítása (pl. akadálymentesítés, a munkahelyre történő eljutás biztosítása, a lakó- vagy munkakörnyezet átalakítása) még súlyos mértékű egészségkárosodás esetén is lehetővé teheti a megszokott napi teendők ellátását vagy az egészségkárosodást megelőző foglalkozás vagy hivatás gyakorlását.

A magas vérnyomásban szenvedő beteg cardiovascularis károsodása súlyosságának a felmérése során figyelembe veendő tényezőket, az egészségkárosodás mértékét az *1. táblázat* mutatja. A cardiovasculáris károsodás mellett külön kell értékelni a többi célszervi betegségekkel kapcsolatos egészségkárosodást, pl. a cerebrovascularis betegség okozta idegrendszeri és mentális károsodást, a vesekárosodás mértékét, a krónikus veseelégtelenség okozta anaemia egészségi állapotot rontó hatását, a társbetegségek (diabetes mellitus stb.) okozta egészségkárosodást. Az egyes szervrendszeri károsodások együttesen képezik a magas vérnyomásban szenvedő beteg egész szervezetre vonatkozó egészségkárosodását. Az egészségkárosodás mértékének a megítéléséhez pontos, jól számszerűsített (kvantifikált) adatokra van szükség a betegség okozta anatómia és a funkcionális elváltozások mértékéről (az egyes szervrendszerek anatómiai és funkcionális állapotát pontosan jellemző fizikális vizsgálati, laboratóriumi, képalkotó vizsgálati leletek), a funkcióvesztés kialakulásának üteméről (funkcionális anamnézis), az alkalmazott kezelésről és rehabilitációs tevékenységről, azok eredményességéről.

Az egészségkárosodás mértékének meghatározása után vizsgálni kell, hogy az milyen mértékben befolyásolja a magas vérnyomásban szenvedő beteg mindennapi megszokott tevékenységét (beleértve a fizikai és mentális képességeket), a társadalom életében történő részvételét, szükség van-e speciális gyógykezelésre (pl. krónikus veseelégtelenség esetén vesepótló kezelésre), orvosi rehabilitációra (mozgáskészség, beszédkészség fejlesztése szélütést követően) a károsodás csökkentésére, a további károsodások megelőzésére.

Az állapot stabillá válását követően dönteni kell a munkaképes korú személy esetében a szakmai munka-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 86

1. táblázat. A magas vérnyomás okozta cardiovascularis károsodás (10 alapján)

	0. osztály	1. osztály	2. osztály	3. osztály	4. osztály
Károsodás Súlyossági fokozat	0	2–10% Minimális	11–23% Enyhe	24–40% Középsúlyos	45–65% Súlyos
Anamnézis		Panaszmentes	Panaszmentes NYHA I. funkcionális osztály	Panaszmentes vagy mellkasi fájdalom	NYHA II. osztály Panaszmentes vagy szívelégtelenségre utaló panaszok NYHA III. vagy IV. oszály
Fizikális vizsgálati lelet	Vérnyomás normális, legfeljebb életmód-változtatás szükséges. Normális fizikális lelet, beleértve a szemfenéki képet is.	Normális vérnyomás egy gyógyszer mellett, vagy emelkedett-normális vérnyomás gyógyszer nélkül. Normális fizikális lelet, beleértve a szemészeti képet is.	Több gyógyszer mellett emelkedett normális vérnyomás vagy I. stádiumú hypertonia. Hypertonia okozta szemfenéki eltérések lehetnek.	Több gyógyszer ellenére I. stádiumú hypertonia. Előrehaladott szemfenéki elváltozások.	Több gyógyszer ellenére II. vagy III. stádiumú hypertonia. Előrehaladott szemfenéki elváltozások.
Objektív vizsgálatok eredményei	Normális laboratóriumi eredmények. Nincsenek szélszerv-károsodásra utaló eltérések. Normális EKG- és echokardiográfiás lelet.	Normális laboratóriumi eredmények. Nincsenek szélszerv-károsodásra utaló eltérések. Normális EKG- és echokardiográfiás lelet.	Normális karbamid/kreatinin Proteinuria vagy mikroszkópos haematuria. Normális elektrokardiográfiás lelet vagy enyhe balkamra-hipertrófia.	Proteinuria vagy mikroszkópos haematuria. Karbamid és szérum-kreatinin emelkedett. Kreatininclearance a normális 20–50%-a. Balkamra-hipertrófia EKG- vagy echokardiográfiás jelei.	Proteinuria vagy mikroszkópos haematuria. Karbamid és szérum-kreatinin emelkedett. Kreatininclearance a normális <20%-a. Időnként hypertoniás encephaopathia. Hypertonia okozta cerebrovascularis károsodás. Echokardiográfiával súlyos balkamra-hypertrophia, diasztolés diszfunkció és/vagy szívelégtelenség tünetei.

képesség (az egészségkárosodás előtti szakma vagy hivatás gyakorlásának) megtartottságáról, dolgozhat-e az adott személy, szükség van-e átképzésre, a munkakörülmények adaptálására, nem munkaképes korú beteg esetében az egyéb társadalmi feladatok ellátásának képességéről.

Minden esetben meg kell határozni, hogy a magas vérnyomásban, a hypertonia okozta célszervkárosodásokban szenvedő személy képes-e önellátásra (étkezés, tisztálkodás, öltözködés stb.), önálló életvitelre (beleértve a bevásárlást, közlekedési eszközök igénybevételét stb.), vagy ehhez külső segítségre szorul.

A prekurabilitációs szemlélet megvalósítása csak több szakember (háziorvos, a betegség ellátásában járatos szakorvos, egészségbiztosítási orvos szakértő, foglalkozás-egészségügyi szakorvos, rehabilitációs szakorvos, más egészségügyi diplomás és nem diplomás dolgozók, foglalkoztatási szakértő, szociális szakértő, rehabilitációs mérnök stb.) együttműködése esetén lehet eredményes, de szükség van társadalmi és politikai akaratra, támogatásra is.

Irodalom

1. **A funkcióképesség, a fogyatékosság és az egészség nemzetközi osztályozása.** Egészségügyi Világszervezet. 2004.
2. **Csaba Gy:** Hormonális imprinting – a kiszámíthatatlan jövő. Orvosi Hetilap 2010; **151:** 1323-1330.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 87

3. **Farsang Cs:** A hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2010.
4. **Juhász F (szerk.):** Irányelvek a funkcióképesség, a fogyatékosság és a megváltozott munkaképesség véleményezéséhez. Szerk: Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium – Országos Egészségbiztosítási Pénztár. Budapest, 2004.
5. **Kiss I (szerk.):** A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei 2009. www.hypertension.hu
6. **Mpofu E, Oakland T (szerk.):** Rehabilitation and health assessment. Applying ICF Guidelines. Springer Publishing Company, 2009.
7. **Napoli C., Lerman LO, de Nigris F, Gossl M, Balestrieri ML, Lerman A:** Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. Circulation 2006; **114:** 2517-2527.
8. **Ottawa Declaration on Health Promotion.** www.who.int.
9. **Pelikan JM, Schmied H, Weisz U, Haas W:** Health promoting (and) sustainable hospitals. Conceptual and practical integration of two complementary strategies for hospital developments. 20th IUHPE World Conference on Health Promotion, 11-15 July, 2010, Geneva, Switzerland.
10. **Rondinelli RD (szerk.):** American Medical Association Guides to the evaluation of permanent impairment. 6th ed. American Medical Association, 2009.
11. **WHO Preamble to the Constitution of the World Health Organization** as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June 1946, and entered into force on 7 April 1948.
12. Waterland RA, Garza C: Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. Am J Clin Nutr 1999; **69:** 179-197.

Levelezési cím: Dr. Vályi Péter
9013 Győr, Pf.: 820.
E-mail: tabage@kabelnet.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 88

TAPASZTALATAINK A PANCREASPSEUDOANEURYSMA-VÉRZÉSEK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS ELLÁTÁSA TERÉN

Dr. Szabolcs Annamária,[(1)] Dr. Nagy Endre,[(2)] Dr. Farkas Gyula,[(3)] Dr. Wittmann Tibor,[(1)] Dr. ifj. Rakonczay Zoltán,[(1)] Dr. Takács Tamás[(1)]

(1) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
(2) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika
(3) Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A pseudoaneurysmából származó vérzések a gyors felismerés és a megfelelő ellátás hiányában halálos szövődményei lehetnek az akut vagy krónikus pancreasbetegségeknek. Az azonnali ellátás az intervenciós radiológiai módszerek elérhetősége előtt a sürgős műtétet jelentette. A masszív vérzés és a sokszor még zajló szöveti destrukció miatt a műtéti beavatkozás halálozási rátája jelentős lehet. Definitív ellátásra gyakran nincs lehetőség, így sok esetben reoperációra van szükség. Az intervenciós radiológia a vérző ér szelektív ellátásával segíti a beteg állapotának stabilizálását, javítja az akut műtét sikerességét, vagy lehetővé teszi a műtét halasztását és a pseudoaneurysma végleges ellátását későbbi időpontban. A pseduoaneurysma-eredetű vérzések gyanúja esetén így elsőként választandó diagnosztikus és terápiás beavatkozásnak tartjuk a szelektív angiográfiát és a transzkatéteres intervenciót.***

Kulcsszavak: ***pancreas, pseudoaneurysma, vérzés, intervenciós radiológia***

Szabolcs A, Nagy E, Farkas Gy, Wittmann Tibor, Rakonczay Z jr, Takács T: OUR EXPERIENCES ON DIAGNOSTICS AND THERAPY OF BLEEDING FROM RUPTURED PANCREATIC PSEUDOANEURYSM

SUMMARY: ***Bleeding from a ruptured pancreatic pseudoaneurysm is a potentially fatal complication of acute or chronic pancreatic diseases. Before the availability of radiological intervention therapy, urgent surgical intervention was the only treatment option. Massive bleeding and acute tissue necrosis result in a high mortality rate of such operations. The definitive surgical treatment of a patient with bleeding pseudoaneurysm is often not possible in an emergency situation and repeated interventions might be necessary. Selective angiographic embolization of the ruptured vessel helps to stabilize the patient, improves the outcome of an urgent operation or allows us to postpone the surgical intervention thus favoring definitive treatment. Diagnostic angiography and trans-catheter intervention should be the first choice modality in the treatment of patients with bleeding pseudoaneurysm.***

Key words: ***pancreas, pseudoaneurysm, bleeding, radiological intervention***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *88–94.*

A pancreaspseudoaneurysmából származó vérzés ritka, de még napjainkban is rettegett, életet veszélyeztető szövődménye a különböző hasnyálmirigy-betegségeknek. Az intervenciós radiológiai módszerek elérhetősége előtt a súlyos vérzés ellátására csak sebészi módon volt lehetőség. Az általában vérzéses shockban lévő betegben végzett sürgősségi műtét halálozása gyakorlott sebész esetében is igen nagy lehet. Súlyos akut pancreatitis során az aktív enzimek által okozott szöveti destrukció, a nekrotikus szövetek demarkálódásának hiánya is nagy kihívást jelent a sebész számára. A leggyakrabban sürgősséggel végzett műtét a vérzés megállítását célozza, a betegség végleges ellátása sokszor nem is lehetséges, ezért nemritkán reoperáció szükséges. Sikeres műtét esetén is számolnunk kell azonban a hospitalizáció időtartamának jelentős növekedésével, a nagy transzfúziós igénnyel, emiatt az ellátás költségeinek emelkedésével. Az invazív radiológiai módszerek, így az angiográfia fejlődésével lehetőség nyílt a hasi aorta ágrendszerének szelektív katéterezésére, a vérzésforrás, a sérült ér azonosítására és elzárására, vagy akár a pseudoaneurysma üregének trombotizálására is. Ezzel mód adódik a vérzés elsődleges ellátására, vagy a műtéti beavatkozás halasztására a beteg állapotának stabilizációjáig. Az angiográfia során végzett vérzéselállítást követően későbbi időpontban választott műtét elvégzése is lehetővé válhat.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 89

Nevezéktan

Szemben az érfal veleszületett vagy szerzett elgyengülése, kiboltosulása által létrejött valódi *aneurysmá*kkal, a *pseudoaneurysma* falát nem az érfal anatómiai rétegei alkotják. A pancreasban pseudoaneurysma alakulhat ki, ha egy artéria falának usuratiója vagy sérülése kapcsán vérzés indul a pseudocysta ürege, vagy akár a nekrotikus, akár az ép szövetek által határolt tér felé. Az ér és az üreg közti kommunikáció fennmaradásával ez a pulzáló haematoma fokozatosan növekedhet, majd a pseudoaneurysma falának szakadása súlyos vérzéshez, akár vérzéses shockhoz vezethet. A pancreaseredetű vérzés irányulhat a retroperitonealis tér vagy a hasüreg felé, de betörhet a gyomor-bél rendszer bármely szakaszába is. A kórkép speciális esetében, a *haemosuccus pancreaticus* során a pseudocysta bevérzését követően a vér a hasnyálmirigy-vezetékbe törhet, és a Vater-papillán át a duodenumba juthat.[10, 11]

Epidemiológia és etiológia

Míg pancreatitises betegekben a vérzéses szövődmények gyakorisága 5–10% között van, addig a pseudocystával rendelkező betegekben ennek kockázata már 15–20%-ra tehető.[3] Irodalmi adatok alapján a pancreaspseudoaneurysmából származó vérzés halálozása igen nagy lehet. Ezekben a betegekben a gyors diagnózis és intervenció életfontosságú.

Pseudocysta, majd vérzéses pseudoaneurysma mind akut, mind pedig krónikus pancreatitis során bármikor kialakulhat. A pseudoaneurysmaeredetű vérzések mintegy 80–90%-át alkoholos kórelőzményű, általában előrehaladott, krónikus meszesedéssel járó, ill. krónikus recidiváló pancreatitises betegekben észleljük. A jelentős kaliberingadozást, szűkületek és tágulatok sorát mutató hasnyálmirigy-vezeték fala a megnövekedett intraductalis nyomás miatt megrepedhet, és ez pseudocystaképződéshez vezethet az egyébként nemritkán tünetmentes betegben. A pseudocysta aktív emésztőenzimeket tartalmazó benneke a rajta keresztülfutó artériák falát károsítva, azok usuratióját okozva vérzéses szövődményt okoz. A krónikus pancreatitises betegek körében az angiográfiával igazolható, tünetmentes pseudoaneurysmák incidenciája akár 10% is lehet.[3] Akut pancreatitis során a nekrotizált gyulladásos szövet lassú demarkációja során alakulhat ki pseudocysta, ill. ennek bevérzése. Ebben a betegcsoportban a pseudoaneurysmaeredetű vérzések tipikusan a betegség kezdetét követően 2–4 héttel, váratlanul alakulhatnak ki.[18] A vérzéses szövődmények halálozása az érintett értől, azaz a vérzés intenzitásától függően rendkívül nagy lehet.[6] Akut nekrotizáló pancreatitis esetén a vérzéses szövődmények gyakorisága elérheti a 20%-ot, ezért is fontos kiterjedt nekrózis esetén a betegek szoros követése, rendszeres ultrahangkontrollja.

A hasnyálmirigy gyulladásos betegségei mellett pseudoaneurysma képződéséhez vezethet hasi trauma vagy – ritkán – a pancreas műtéte is. Az irodalomban ritka szövődményként számoltak be pancreasreszekció, ill. a hasnyálmirigy transzplantációja kapcsán pseudoaneurysmaeredetű vérzésekről.[5, 7, 15]

Elhelyezkedés

A pseudoaneurysmaeredetű vérzések viszonylag ritka előfordulása miatt az elváltozás lokalizációjára vonatkozó statisztikai adatok megbízhatósága kétséges. Pseudoaneurysma a pancreast ellátó artériák bármelyikén létrejöhet, és a hasi aorta más ágain is kialakulhat. Irodalmi adatok és saját beteganyagunkra vonatkozó adatok alapján a leggyakoribb érintett artériák az arteria lienalis, az arteria gastroduodenalis és az ebből eredő pancreaticoduodenalis ív. Az arteria lienalis pseudoaneurysmái teszik ki az esetek megközelítőleg 50%-át.[3, 8]

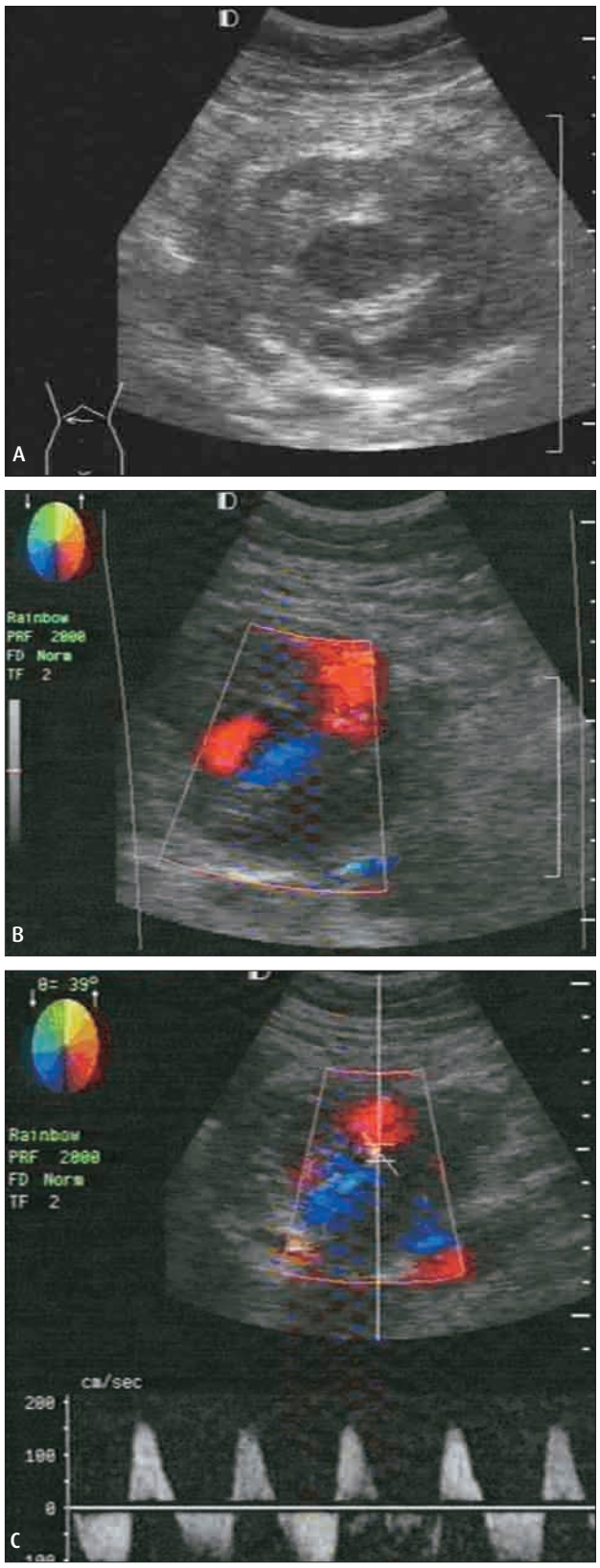
Diagnózis/képalkotó vizsgálatok

A pancreaspseudoaneurysma *klinikai tünet*eit az alapbetegség által okozott panaszok és a vérzés súlyossága határozza meg. Krónikus pancreatitises betegek esetében, jelentős vérzés hiányában mindössze a pseudocystára utaló változó intenzitású, de általában enyhe, aspecifikus klinikai tünetekkel találkozhatunk, mint a hasi diszkomfort, émelygés, gyengeségérzet, étvágytalanság. A pseudocystába törő vérzésre utaló hasi vagy mellkasi fájdalom, tapintható pulzáló hasi rezisztencia és a haematemesis vagy haematochesia már alarmírozó tünetek lehetnek, míg a hypotonia és a vérzéses shock az azonnali beavatkozás szükségességére hívják fel a figyelmet.[4, 21]

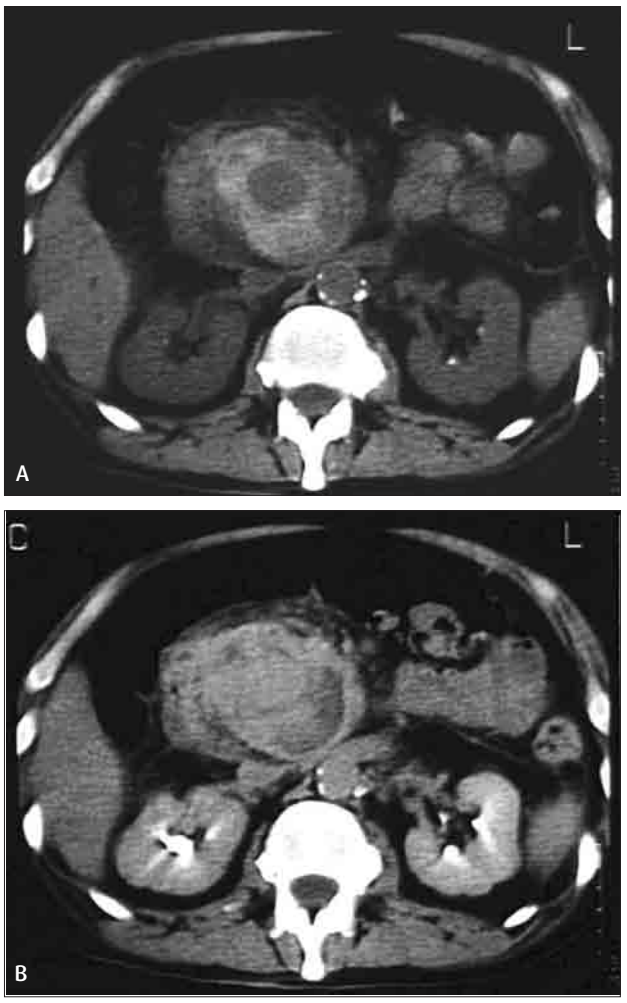
A diagnózist segíthetik a pancreatitis, továbbá a vérzés *laboratóriumi jel*ei. Akut pancreatitis kezdeti fázisában emelkedett szérumamiláz- és -lipázértékekre, magas gyulladásos paraméterekre és jellemzően hemokoncentrációra számíthatunk. Ha akár a nekrotizáló pancreatitis kezdetén, akár a kórkép későbbi fázisában, már demarkálódó szöveti elhalás mellett hematokritesést észlelünk, mindenekelőtt vérzéses szövődmény lehetőségére kell gondoljunk. A pontos diagnózishoz azonban nélkülözhetetlenek a *képalkotó eljárások*. Az általában könnyen elérhető és olcsónak számító hasi ultrahang, Doppler-funkcióval kiegészítve rendkívül szenzitív vizsgálat a pseudoaneurysma és az üregen belüli áramlás felismerésében. A hipoechogén üregen belül, típusos esetben „to and fro” jelet, azaz kétirányú áramlást láthatunk (*1. ábra*).[16] A kontrasztos hasi CT-vizsgálat szintén közelebb vihet a kórisme felállításához. T1 súlyozott felvételeken a nekrózis hipodenz területén belüli hiperdenz terület utalhat vérzésre. Ugyanez a kép jellemző a pseudocysta üregén belüli vérzésre (*2. ábra*).[9] A klinikailag szignifikáns vérzés gyanúja esetén digitális szubtrakciós angiográfia segíthet a vérzésforrás helyének pontos azonosításában.[2]

A képalkotó vizsgálatok a diagnózis felállítása, a pontos lokalizáció tisztázása mellett lehetőséget adnak

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 90



1. ábra. (A) Hasi ultrahangvizsgálat során a pseudocysta üregén belül hipoechogén területként ábrázolódik a pseudoaneurysma. (B) és (C) Doppler-vizsgálat alkalmával a kétirányú áramlás („to and fro" áramlás) látható



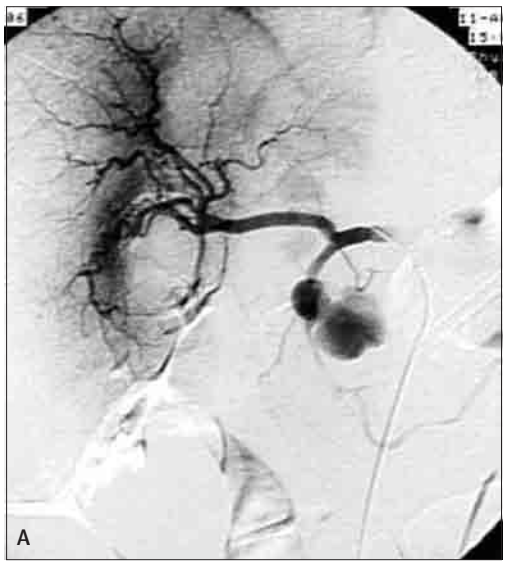
2. ábra. (A) A natív CT-felvételen az aorta előtt, attól kissé jobbra egy nagy kiterjedésű inhomogén denzitású, helyenként kifejezetten hiperdenz konglomerátum látszik, amelynek középső része az aorta bennékével azonos denzitásértéket mutat. (B) A kontraszthalamozásos felvételen a kontrasztanyag mind az aorta lumenében, mind az álaneurysma üregében megjelenik. A környezet kontraszthalmozása a vér szivárgására utal

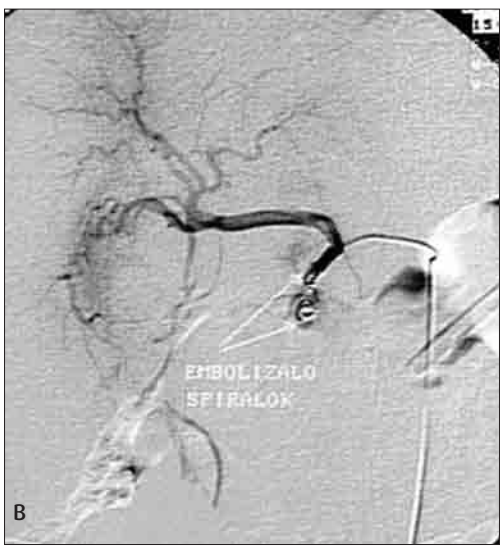
terápiás beavatkozásra, azaz percutan vagy transzkatéteres intervencióra, a vérzés műtét előtti átmeneti csillapítására vagy akár definitív ellátására is.

Terápia

A pseudoaneurysma ellátására több lehetőség áll rendelkezésre. Elsőként választandó a vérzésforrás *angiográfiás* azonosítása és *transzkatéteres ablatiója* embolizáló spirálok vagy stent implantációjával (*3.* és *4. ábra*).[17, 20] A beavatkozás kevésbé invazív, gyorsabb és jóval hatékonyabb, mint a nyitott hasi műtét. Sikerességi aránya magas, az irodalmi adatok alapján, gyakorlattól függően 67–100% közötti. A beavatkozás során és azt

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 91



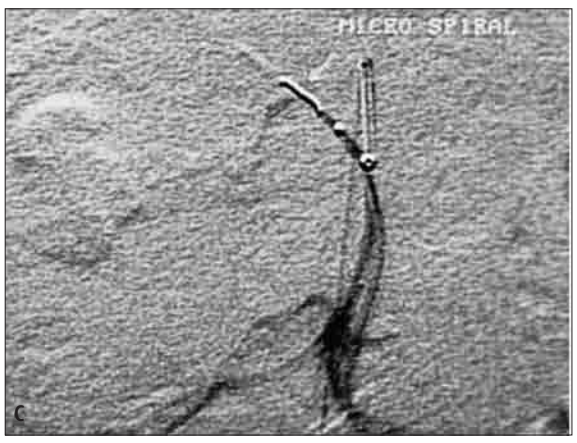


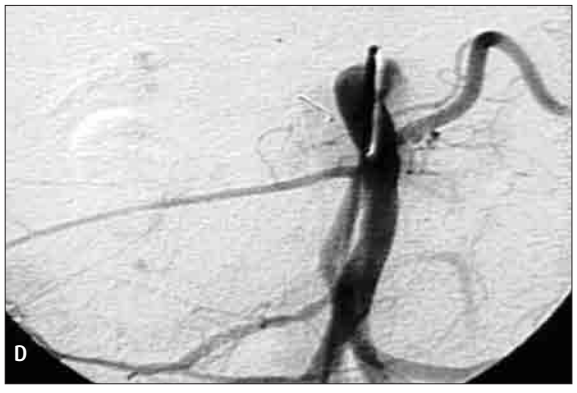


3. ábra. (A) Az angiogramon az a. gastroduodenalis álaneurysmája látható. (B, C) A tápláló ér embolizáló spirálokkal történt elzárása után az álaneurysma nem telődik









4. ábra. (A) Az a. mesenterica superior első ágának pseudoaneurysmája. (B, C) Az ér kirekesztése a keringésből mikrokatéteres technikával. (D) A kontroll angiogramon álaneurysmatelődés már nem látható

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 92

követően is szövődmények léphetnek fel. Az ablatio során használt mikrospirálok vagy a stent ritka esetben egy végartéria elzáródását okozhatja, ami lép- vagy bélinfarktus kialakulásához vezethet. Az embolisatio során használt katéter megsértheti az érfalat, dissectiót vagy az aneurysma szakadásával súlyos vérzést okozva.[12, 13] Az említett szövődmények gyakorlott radiológus kezében rendkívül ritkák, a beavatkozás megbízható és biztonságos eljárásnak tartható. Ha az aneurysmát ellátó ér az angiográfia során nem azonosítható, akkor irodalmi közlések alapján megkísérelhető az elváltozás percutan megközelítése és trombin injektálásával embolisatiója ultrahang-, Doppler-vezérléssel. A trombin-injektálás a mikrospirálokhoz hasonlóan érelzáródást okozhat, ezért rendkívül fontos annak biztosítása, hogy a szer a pseudoaneurysma üregéből ne lépjen ki.[14]

A fenti ellátási módok sikertelensége esetén *sürgős műtét* végzendő.[1] A műtét kapcsán, elsősorban a pancreasfej területén lévő pseudoaneurysmák esetében megkísérelhető az ér lekötése, ám a recidív vérzés aránya ilyen elhelyezkedés esetén magas. A pancreasfarok területét ellátó arteria lienalis érintettsége esetében gyakran distalis pancreasreszekcióra van szükség, sokszor splenectomiával kiegészítve. Az ér ellátását követően indokolt esetben necrectomia vagy cystaszájaztatás elvégzésére is sor kerülhet.[19, 20]

Saját betegeink

Saját betegeink adatainak elemzése során áttekintettük az intervenciós radiológia elérhetősége előtti és utáni 12, illetve 10 éves periódusban a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati, Sebészeti és Radiológiai Klinikáján pancreaspseudoaneurysma miatt hospitalizált és kezelt betegek történetét. Az eredményeket az *1.* és *2. táblázatban* összesítettük.

Az első vizsgált periódusban (1986–1998) 8 beteg részesült intézetünkben ellátásban pseudoaneurysma miatt (*1. táblázat*). A diagnózis 6 esetben hasi ultrahangvizsgálat eredménye alapján felállítható volt, a fennmaradó 4 betegben a diagnózis felállításához, további 2 esetben az ultrahanglelet megerősítéséhez hasi CT-vizsgálatra került sor. Két betegben a pseudoaneurysma akut pancreatitis szövődményeként alakult ki, míg hat betegben krónikus pancreatitis talaján jött létre. Mivel ebben az időszakban az intervenciós radiológia még nem volt elérhető, az összes beteg sürgős műtéti ellátásban részesült a Sebészeti Klinikán. A betegek felében az elváltozás az arteria lienalisra lokalizálódott. E 4 betegből háromban a vérzés ligaturával ellátható volt, és csak egy esetben volt szükség splenectomia elvégzésére és cysto-gastrostoma készítésére. A betegek másik felében a pancreaticoduodenalis artéria érintettségét észleltük, három esetben ligatura és cysto-gastrostoma készítésére volt szükség, míg egy betegben duodenum- és szervmegtartó pancreasfej-reszekció (DOPPHR – Büchler–Farkas-módosítás) történt. Perioperatív halálozás nem volt.

1. táblázat. Pseudoaneurysmavérzés miatt klinikánkon ellátott betegek adatainak összesítése a digitális szubtrakciós angiográfia elérhetősége előtti, 1986–1999 közti időszakban

Betegszám (1986–1999)	8
Férfi/nő	2/6
Átlagéletkor (év)	42,5
Etiológia	
akut pancreatitis	2
krónikus pancreatitis	6
Vérzésforrás:	
arteria lienalis	4
műtéttípus: ligatúra	3
splenectomia, cysto-gastrostomia	1
arteria pancreatoduodenalis	4
műtéttípus: ligatúra + cysto-gastrostomia	3
DOPPHR-(Büchler–Farkas)	1
Diagnózishoz vezető képalkotó eljárás:	
UH	6
CT	6

2. táblázat. A digitális szubtrakciós angiográfia bevezetése utáni időszakban (1999–2009) pseudoaneurysma-vérzés miatt észlelt betegek adatai

Betegszám (1999–2009)	10
Férfi/nő	6/4
Átlagéletkor (év)	47,6
Etiológia	
akut pancreatitis	4
akut pancreatitist követő	2
krónikus pancreatitis	4
Vérzésforrás:	
arteria lienalis	5
arteria gastroduodenalis	4
arteria mesenterica superior	1
Diagnózishoz vezető képalkotó eljárás:	
UH	9
CT	9
ERCP	2
Digitális szubtrakciós angiográfia (DSA)	10
Sikeres transcutan ablatio:	10
coil	9
stentgraft	1

A második vizsgált periódusban (1999–2009) 10 beteget észleltünk klinikánkon pseudoaneurysma miatt (*2. táblázat*). A betegek átlagéletkora az előző periódushoz képest lényegében nem változott, azonban a férfi/nő arány megfordult, és az akut pancreatitishez kapcso-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 93

lódó vérzés aránya is meghaladta a krónikus pancreatitishez társuló pseudoaneurysmavérzés gyakoriságát. A diagnózis felállításakor 9 betegen végeztünk hasi ultrahangvizsgálatot, és ugyancsak 9 esetben került sor hasi CT-vizsgálatra is. Két krónikus pancreatitises betegben ERCP-vizsgálat is történt. Mind a 10 betegben digitális szub-trakciós angiográfia (DSA) és sikeres transzkatéteres ellátás történt a Radiológiai Klinika invazív radiológiai részlegén. Két betegben a pseudoaneurysma miatti radiológiai intervecióra sürgős műtéti beavatkozást követően fellépő vérzés miatt került sor, míg egy esetben elektív műtéthez (Juras, cysto-gastrostoma) kapcsolódóan lépett fel vérzés. A pseudoaneurysma lokalizációja ebben a periódusban is a betegek felében az arteria lienalis volt, míg 4 betegben az arteria gastroduodenalisra lokalizálódott az elváltozás. A DSA-vezérelt intervenciót követően 4 betegben került sor elektív, és így lényegesen kisebb kockázatú műtétre.

A radiológiai intervenció során kilenc betegben katéteres embolisatio történt mikrospirálok felhasználásával, és csak 1 beteg esetében került sor stentgraft beültetésére a pseudocysta szájadékának lezárása céljából. A vérzéscsillapítás mind a 10 betegben sikeres volt. Sem a radiológiai, sem a sebészi beavatkozások után halálozás nem volt.

Megbeszélés

Az invazív radiológiai módszerek, mindenekelőtt az angiográfia során végezhető terápiás intervenciós lehetőségek bővülésének és javuló elérhetőségének köszönhetően a pancreaspseudoaneurysmához társuló, és potenciálisan mindig az életet veszélyeztető vérzések ellátása gyors és megbízható módszerrel bővült. A módszer elterjedésével lehetővé vált a nagy halálozású sürgősségi sebészi beavatkozások elkerülése, ill. halasztása. Az irodalmi adatok alapján az angiográfiás intervenciók hatékonysága meghaladja a műtéti eljárásokét, a betegnek jelentősen kisebb megterhelést, gyorsabb gyógyulást, rövidebb hospitalizációt jelentenek. Lényegesen csökkenthető a betegek transzfúziós igénye, tovább mérsékelve ezáltal az ellátás költségeit. Saját tapasztalatunk alapján az időben elvégzett transzkatéteres beavatkozás sikerességi aránya magas, ezzel szemben a beavatkozás szövődményrátája csekély. Az intervenciós radiológia hazánkban egyelőre csak nagyobb centrumokban elérhető. Ez sajnos sok esetben felveti a kérdést, hogy az aktuálisan vérző beteg szállítása vállalható kockázatot jelent-e a sürgős műtéttel szemben. Véleményünk szerint ez minden esetben egyedi mérlegelést igényel. A kedvező tapasztalatok alapján azonban a transcutan katéteres ablatiót elsőként választandó terápiának tartjuk a pancreaspseudoaneurysma korszerű kezelésében, amely a szükséges, később végezhető sebészi kezelés sikerességét is biztosítja.

Irodalom

1. **Bohl JL, Dossett LA, Grau AM:** Gastroduodenal artery pseudoaneurysm associated with hemosuccus pancreaticus and obstructive jaundice. J Gastrointest Surg 2007; **11:** 1752-1754.
2. **Bose S, De Bakshi S, Banerjee A, Anklesaria D:** Three cases of massive bleeding from pancreatic pseudocysts. HPB (Oxford) 2003; **5:** 114-117.
3. **Brox Jimenez A, Parra Membrives P, Diaz Gomez D, Gonzalez Herraez J, Haurie Girelli J, Escalada Berta J:** Transcatheter embolization of a pancreatic pseudoaneurysm using a new liquid embolic agent, ethylene vinyl alcohol copolymer (onyx). Pancreas 2009; **38:** 110-112.
4. **Chen HL, Chang WH, Shih SC, Wang TE, Yang FS, Lam HB:** Ruptured pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm with chronic pancreatitis presenting as recurrent upper gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 2007; **52:** 3149-3153
5. **Dalla Valle R, Capocasale E, Mazzoni MP, Busi N, Piazza P, Benozzi L, Sianesi M:** Embolization of a ruptured pseudoaneurysm with massive hemorrhage following pancreas transplantation: a case report. Transplant Proc 2005; **37:** 2275-2277.
6. **Flati G, Andren-Sandberg A, La Pinta M, Porowska B, Carboni M:** Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention, and treatment. Pancreas 2003; **26:** 8-14.
7. **Green BT, Tuttle-Newhall J, Suhocki P, Smith SR, O'Connor JB:** Massive gastrointestinal hemorrhage due to rupture of a donor pancreatic artery pseudoaneurysm in a pancreas transplant patient. Clin Transplant 2004; **18:** 108-111.
8. **Hsu JT, Yeh CN, Hung CF, Chen HM, Hwang TL, Jan YY, Chen MF:** Management and outcome of bleeding pseudoaneurysm associated with chronic pancreatitis. BMC Gastroenterol 2006; **6:** 3.
9. **Ikeda O, Kume S, Torigoe Y, Iryou Y, Tamura Y, Kawanaka K, Yamashita Y:** Hemorrhage into pancreatic pseudocyst. Abdom Imaging 2007; **32:** 370-373.
10. **Kapoor S, Rao P, Pal S, Chattopadhyay T:** Hemosuccus pancreaticus: an uncommon cause of gastrointestinal hemorrhage. A case report. JOP 2004; **5:** 373-376.
11. **Lermite E, Regenet N, Tuech JJ, Pessaux P, Meurette G, Bridoux V, Aube C, Arnaud JP:** Diagnosis and treatment of hemosuccus pancreaticus: development of endovascular management. Pancreas 2007; **34:** 229-232.
12. **Lina JR, Jaques P, Mandell V:** Aneurysm rupture secondary to transcatheter embolization. AJR Am J Roentgenol 1979; **132:** 553-556.
13. **Mammen T, Joseph P, Sitaram V, Moses V:** Acute parent artery dissection as a complication of mesenteric endovascular coil embolisation for pancreatic pseudoaneurysm. Br J Radiol 2008; **81:** e7-e10.
14. **McErlean A, Looby S, Lee MJ:** Percutaneous ultrasound-guided thrombin injection as first-line treatment of pancreatic pseudoaneurysm. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; **30:** 526-528.
15. **Mori K, Murata S, Yoshioka H, Michishita N, Kuramochi M, Oda T, Saida Y, Itai Y:** Transcatheter embolization of celiac artery pseudoaneurysm following pancreatico-duodenectomy for pancreatic cancer. A case report. Acta Radiol 1998; **39:** 690-692.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 94

16. **Saftoiu A, Iordache S, Ciurea T, Dumitrescu D, Popescu M, Stoica Z:** Pancreatic pseudoaneurysm of the superior mesenteric artery complicated with obstructive jaundice. A case report. JOP 2005; **6:** 29-35.
17. **Saito T, Tsuchiya T, Kenjo A, Kimura T, Sato Y, Anazawa T, Takase S, Satokawa H, Satoh Y, Yokoyama H, Ohira H, Rai T, Gotoh M:** Successful treatment of pseudoaneurysms of celiac and superior mesenteric arteries by combined endovascular and surgical approach. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008; **15:** 444-448
18. **Sharma PK, Madan K, Garg PK:** Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? Pancreas 2008; **36:** 141-145.
19. **Stipa F, Gavelli A, Huguet C:** Bleeding pseudocyst of the pancreatic head. The role of omentoplasty and local hemostasis. HPB Surg 1994; **8:** 123-128.
20. **Udd M, Leppaniemi AK, Bidel S, Keto P, Roth WD, Haapiainen RK:** Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis. World J Surg 2007; **31:** 504-510
21. **Zyromski NJ, Vieira C, Stecker M, Nakeeb A, Pitt HA, Lillemoe KD, Howard TJ:** Improved outcomes in postoperative and pancreatitis-related visceral pseudoaneurysms. J Gastrointest Surg 2007; **11:** 50-55.

Levelezési cím: Dr. Szabolcs Annamária
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
E-mail: anna_szabolcs@yahoo.com

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 95

A COLECTOMIA KOCKÁZATI TÉNYEZŐI SÚLYOS, AKUT COLITIS ULCEROSÁBAN

Dr. Farkas Klaudia,[(1)] Dr. Nagy Ferenc,[(1)] Dr. Nyári Tibor,[(2)] Dr. Szepes Zoltán,[(1)] Dr. Wittmann Tibor,[(1)] Dr. Molnár Tamás[(1)]

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged
(2) Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A súlyos colitis ulcerosa (CU) életet veszélyeztető állapot, a kezelés hatástalansága esetén gyakran béleltávolítás is szükséges lehet. A szerzők tanulmányának célja a colectomiára prediszponáló laboratóriumi, illetve klinikai tényezők azonosítása volt akut CU-ban. Súlyos, akut CU miatt 1998 és 2009 között kórházi kezelésre és parenteralis szteroidkezelésre szoruló betegek adatait dolgozták fel. A colectomián átesett és a sebészeti beavatkozást elkerülő betegek demográfiai, klinikai és laboratóriumi paramétereit hasonlították össze statisztikai módszerekkel. 183 CU-s beteg összesen 276 kórházi bennfekvését értékelték retrospektív módon. A betegek 24,6%-ában került sor sebészeti beavatkozásra átlagosan 10 éves betegségtartamot követően. Az alacsony hematokrit- (p = 0,001) és hemoglobinszint (p = 0,006), az alacsony szérumvasérték (p = 0,03), a transzfúzió szükségessége (p = 0,001) és a fokozott süllyedésérték (p = 0,025) szignifikánsan gyakoribbnak bizonyultak a szteroidrefrakter esetekben. Pancolitis, az alacsony hematokritérték, a transzfúzió szükségessége és a szteroidrefrakteritás szignifikánsan gyakoribb volt a colectomián átesett betegekben, mint az azt elkerülőkben. A hospitalizációk száma, a betegség fennállása és a kis testtömegindex egyaránt colectomiára prediszponáló tényezőknek bizonyultak. A gyulladással összefüggő laboratóriumi értékek nem mutattak összefüggést a sebészeti beavatkozások szükségességével. Eredményeik azt mutatták, hogy a szteroidrefrakter kiterjedt CU, az anaemia, a hosszabb betegségtartam és a gyakori kórházi kezelések szükségessége fokozzák a colectomia szükségességének rizikóját.***

Kulcsszavak: ***colitis ulcerosa, kortikoszteroid, kockázat, colecomia***

Farkas K, Nagy F, Nyári T, Szepes Z, Wittmann T, Molnár T: RISK FACTORS FOR COLECTOMY IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS WITH SEVERE FLARE-UP

SUMMARY: ***Severe ulcerative colitis (UC) is a potentially life threatening condition. Patients not responding to the therapy may even require colectomy. The aim of this study was to assess laboratory and clinical predictive factors for colectomy in acute UC. The records of 183 UC patients hospitalized between 1998 and 2009 because of severe exacerbation of UC requiring parenteral corticosteroid therapy were reviewed. Demographic, clinical and laboratory parameters were compared in patients undergoing colectomy with those who avoided surgery. The records of 183 UC patients with a total of 276 hospitalizations were reviewed retrospectively. During this period, 24.6 % of the patients underwent colectomy after an average disease duration of 10 years. Low hematocrit (p = 0.001), haemoglobin (p = 0.006)) and serum iron level (p = 0.03), blood transfusion (p = 0.001) and abnormal ESR (p = 0.025) were more frequent in nonresponder patients. Pancolitis, low hematocrit level, the need for blood transfusion and steroid refractory UC were significantly more common in patients who required to be operated on than in those avoiding colectomy. The number of hospitalizations, disease duration and lower BMI were also associated with an increased risk of colectomy. None of the inflammatory laboratory parameters were associated with the need for surgery. To conclude, the results showed that extensive UC refractory to steroid therapy, anaemia, longer disease duration and frequent hospital admissions were in association with increased risk of colectomy.***

Key words: ***ulcerative colitis, corticosteroid, risk, colectomy***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *95–100.*

A súlyos, akut colitis ulcerosa (CU) mortalitása jelentősen csökkent a kortikoszteroidok bevezetésével, azonban az intenzív szteroidterápiára adott válasz aránya nem változott.[11] A szteroidrefrakter esetekben bélmentő kezelésként alkalmazott ciclosporin és infliximab bevezetésével a betegek 50–70%-ában a colectomia hosszú távon is elkerülhetővé vált.[8] Az elmúlt években egyre nagyobb szerepet kapnak a colectomia

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:33 Page 96

kockázati tényezőinek vizsgálatával foglalkozó tanulmányok. A colectomiát előrejelző tényezők ismerete lehetővé teheti, hogy a sebészeti beavatkozásokra időben sor kerüljön, és a hosszan tartó gyógyszeres kezelés vagy a késői sebészi beavatkozás szövődményei is megelőzhetőkké válhatnak. A sebészeti technika fejlődésével, a laparoszkópos bélműtétek előtérbe kerülésével a műtét egyre inkább reális, és a betegek számára is elfogadható alternatívája a nem kellően hatékony gyógyszeres kezelésnek. Így a műtét minél további késleltetése napjainkban már nem lehet sem a kezelőorvos, sem a beteg célja. Súlyos akut CU-ban az egyénre szabott kezelési sémák alkalmazása során szorosan követnünk kell a betegség lefolyását, és a parenteralis szteroidkezelés megkezdését követő harmadik naptól akár kimondhatjuk a kezelés hatástalanságát, így a műtét vagy bélmentő kezelés mellett dönthetünk. A sikeres kezelés rövid távú eredményességét követően is csak részben nyugodhatunk meg, hiszen az ismételt fellángolás, a kezelés hatástalanná válása és az akár súlyos gyógyszermellékhatások veszélye folyamatos betegkövetést igényel.

Klinikánkon az átlagosnál jóval több ilyen beteget látunk el, és gyakran kerül sor súlyos, akut CU-ban szenvedő beteg átvételére is, ezért érdemes összefoglalni tapasztalatainkat. Tanulmányunk célja az volt, hogy utólagosan összegezzük a klinikára felvételre került CU-s betegekben a betegség kimenetelét, a műtétek gyakoriságát és okait, és ezáltal felismerjünk olyan laboratóriumi, illetve klinikai tényezőket, amelyek gyakoribbak voltak a colectomizált betegek között, ezért a jövőben kórjósló faktorokként értékelhetőek lesznek a CU-s betegek kezelése során.

Betegek és módszerek

Betegnyilvántartási rendszerünk alapján a súlyos, akut CU miatt 1998 és 2009 között hospitalizációra és intravénás szteroidkezelésre szoruló betegek (átlagéletkor a diagnózis idejében: 33,2 év [12–69 év], nemek szerinti megoszlás: 95 nő, 88 férfi) adatait dolgoztuk fel retrospektív módon. A betegség aktivitását a Truelove és Witts kritérium-,[9] valamint a Mayo-pontrendszer[5] alapján határoztuk meg. A betegek ellátása az Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO) 5F ajánlásának megfelelően, egységes terápiás séma alapján történt.[10] A CU fellángolása miatt minden beteg 1 mg/tskg dózisú intravénás metilprednisolon kezelésben részesült 5–7 napon keresztül. Szükség esetén lokális kezelést, antibiotikus terápiát és transzfúziót alkalmaztunk. Második vonalbeli kezelésként az esetek többségében parenteralis ciclosporint adtunk 5 napon keresztül, majd a kezelésre reagáló betegekben 2–4 mg/tskg dózisú orális adagolásra tértünk át a gyógyszer szérumszintje alapján, amit a gyógyszer bevétele előtt és utána 2 órával mértünk az ambuláns kontrollok során. Az alkalmazott terápiára javulást mutató betegekben az intravénás szteroidot orális metilprednisolon adása követte, amelynek adagját fokozatosan csökkentettük, emellett fenntartó kezelésként azathioprint indítottunk átlagosan 1-2 mg/tskg dózisban. A betegek egy részében, miután az infliximab törzskönyvezésre került CU indikációval, a ciclosporin hatásvesztése, illetve mellékhatások esetén infliximabkezelésre is sor került a ciclosporin leállítását követően, akkor, ha a betegség aktivitását nem ítéltük olyan súlyosnak, amely műtétet indokolna.

A szteroid-, illetve a bélmentő kezelésre refrakter betegekben korai colectomiára került sor. Azok a betegek, akikben a bélmentő kezeléssel szemben hatásvesztés alakult ki, késői colectomián estek át.

A colectomián átesett, illetve a sebészeti beavatkozást elkerülő betegek laboratóriumi paraméterei közül a C-reaktív protein (CRP), a süllyedés, a hematokrit, a hemoglobin, a vas és az elektrolitok szintjét, a fehérvérsejtszámot, a thrombocytaszámot értékeltük minden, szteroid lökéskezelést igénylő kórházi bennfekvés alatt a 11 éves periódus során. A demográfiai adatok közül a nem, a betegség fennállása, a dohányzási szokások, a betegséget jellemző adatok közül a betegség kiterjedtsége, a hospitalizációk száma, a testtömegindex (BMI), a bélrendszeren kívüli manifesztációk jelenléte, a transzfúzió szükségessége, más intézményből az állapot súlyossága miatt klinikánkra kért átvétel és a Clostridium difficile-fertőzés kerültek összehasonlításra a fent említett két csoport között. Az adatok statisztikai elemzéséhez chi-négyzet próbát, Fischer egzakt tesztet és logisztikus regressziót alkalmaztunk, a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsak.

Eredmények

183 CU-s beteget összesen 276 alkalommal hospitalizáltuk súlyos akut fellángolás miatt a vizsgált 11 év alatt (*1. táblázat*). Azoknál a betegeknél, akik esetében ismételt intézeti kezelés volt szükséges, az első észlelés adatait értékeltük. A betegek minden kórházi bennfekvés alatt parenteralis szteroidkezelésben részesültek. Ennek kimenetele a következő volt: 110 beteg reagált a szteroid lökéskezelésre, míg a szteroidkezelésre refrakter 73 betegben került sor ciclosporin bélmentő kezelésre. A ciclosporinkezelés átlagos időtartama 8,4 hónap volt. Az alacsony hematokrit- ($p = 0,001$) és hemoglobinszint ($p = 0,006$), az alacsony szérumvas-érték ($p = 0,03$), a transzfúzió szükségessége ($p = 0,001$) és a fokozott süllyedés ($p = 0,025$) szignifikánsan gyakoribbnak bizonyultak a szteroidra refrakter esetekben a szteroidkezelésre remisszióba kerülő betegekkel összehasonlítva (*2. táblázat*).

A szteroidra reagáló betegek közül 16 esetben (14,5%) került sor colectomiára a következő tíz évben a CU ismételten bekövetkező fellángolásai miatt, míg összességében 29 (39,7%) szteroidkezelésre refrakter betegben történt béleltávolítás: korai (16 bélmentő kezelésre refrakter beteg), illetve késői (13 beteg a CU relapsusa vagy a bélmentő kezelés nem tolerálható mellékhatásai miatt) colectomia. Megfordítva a vizsgálati

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 97

1. táblázat. Az akut, súlyos CU miatt hospitalizált betegek demográfiai és betegségre vonatkozó adatai

	Betegszám (n = 183)
Átlagéletkor a vizsgálat idején (év)	44,4 (17–78)
Átlagéletkor a diagnózis idején (év)	33,2 (12–69)
Átlagos betegségtartama (év)	11,1 (0,6–43)
Nem (nő/férfi)	95/88
A betegség aktivitása (Truelove- és Witts-kritériumok alapján)	
– Enyhe	9
– Mérsékelt	107
– Súlyos	67
Betegség kiterjedtsége	
– Kiterjedt	111
– Bal oldali colitis	71
– Proctitis	1
Dohányzók/nem dohányzók	17/158
Bélrendszeren kívüli megnyilvánulások	93
Fenntartó kezelés	
– Aminoszalicilát	183
– Kortikoszteroid	171
– Tiopurinok	138
– Lokális kezelés	29

nézőpontot: a ciclosporin bélmentő kezelés 57 betegben (78%) bizonyult az első 3 hónapos kezelés során hatékonynak (57/73), míg a további 16 beteg esetében korai

2. táblázat. Az intenzív szteroidkezelés hatástalanságát előrejelző tényezők súlyos, akut colitis ulcerosában

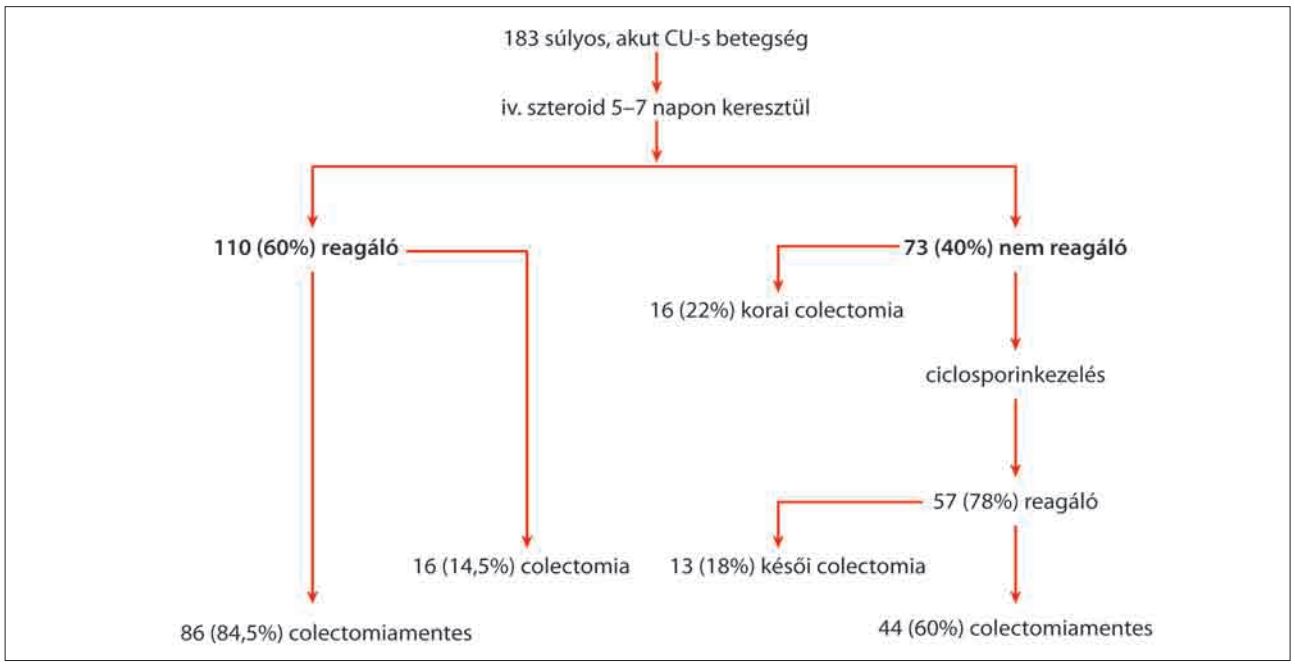
	Odds ratio	95%-os megbízhatósági határok	p
Szérumvasszint <6,6 μmol/l	2,02	1,07–3,81	0,03
Süllyedés >20 mm/h	2,43	1,12–5,3	0,025
Hemoglobin <118 g/l	2,45	1,3–4,63	0,006
Hematokrit <36%	3,03	1,59–5,79	0,001
Transzfúziós igény	5,02	1,87–13,5	0,001

colectomia végzése vált szükségessé. A ciclosporinkezelés hosszú távon is remissziót biztosított a kezdetben reagáló 57 beteg közül 44 betegben (44/57, 81%).

Hatásvesztés, illetve mellékhatások miatt 17 betegben került sor a ciclosporinkezelés leállítására és infliximabkezelés elindítására, valamennyi esetben a kórházi elbocsátást követő három hónapon belül. Közülük összesen csak négy betegben került sor colectomiára.

A 13 késői colectomián átesett beteg közül 9 esetben nem történt biológiai kezelés vagy az állapot súlyossága miatt vagy azért, mert erre a kezelésre akkor még nem volt lehetőség. Az egyes kezelési módok kimenetelét az *1. ábrán* foglaljuk össze.

A 183 beteg közül összesen 45 betegben (24,6%, átlagéletkor a diagnózis idejében: 31,2 év [12–60 év], nemek szerinti megoszlás: 28 nő, 17 férfi, kórházi bennfekvések száma: 90) történt a fenti periódusban colectomia, átlagosan 10 éves betegségfennállást követően (*3.*



1. ábra. A parenteralis kortikoszteroid kezelés kimenetele súlyos, akut CU-ban

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 98

3. táblázat. A colectomizált betegek demográfiai és betegségre vonatkozó adatai

	Betegszám (n = 45)
Nem	
– Nő	28
– Férfi	17
Átlagéletkor a diagnózis idejében (év)	31,2 (12–60)
Jelenlegi átlagéletkor (év)	44,4 (20–78)
A betegség fennállásának átlagos időtartama a műtét időpontjában (év)	10 (0–40)
Dohányzók száma a műtét előtt	6
Betegség kiterjedése	
– Kiterjedt	36
– Bal oldali colitis	9
– Proctitis	0
Preoperatív terápia	
– Aminoszalicilát	25
– Tiopurinok	40
– Ciclosporin	29
– Infliximab	6
– Lokális kezelés	20

táblázat). A colectomizált betegek 73,3%-ában ileumpouch analis anastomosis képzésre került sor, 11 betegben végleges ileostoma kialakítására volt lehetőség, 1 betegben ileorectalis anastomosis volt a választott sebészi megoldás a beteg kérésének megfelelően.

A szteroidrefrakter CU a korai és a késői colectomia gyakoriságával is szignifikáns összefüggést mutatott (OR 3,69, 95% CI: 1,69–8,11, p = 0,001). Kiterjedt colitis szignifikánsan gyakoribb volt a colectomián átesett (80,4%), mint az azt elkerülő betegek (55,1%) között (p = 0,004, OR: 3,18, 95% CI: 1,42–7,11). Az alacsony hematokritérték és a transzfúziós igény gyakoribbnak bizonyultak a colectomizált betegcsoportban (p = 0,002, OR: 2,21, 95% CI 1,32–3,71 és p = 0,001, OR: 3,12, 95% CI 1,6-6,07), azonban sem az alacsony hemoglobin-, sem a kóros szérumvasszint nem mutatott összefüggést a colectomiák számával.

A műtétet megelőzően a colectomián átesett betegek átlagosan két alkalommal részesültek szteroid lökéskezelésben, míg a sebészeti beavatkozást elkerülő betegekben átlag 1,4 alkalommal volt szükség parenteralis szteroidkezelés céljából hospitalizációra (p = 0,004). Önmagában 13-szoros colectomiarizikót jelentett, ha a betegség fellángolása miatt egy beteg három alkalommal szorult kórházi ellátásra és vénás szteroidkezelésre (p = 0,023, OR: 13,17, 95% CI: 1,43–121,15). A betegség fennállása szignifikánsan rövidebb volt a colectomiát elkerülő (6,9 év), mint a colectomián átesett betegekben (9,7 év) (p = 0,049). A kisebb BMI-érték szintén colectomiára hajlamosító tényezőnek bizonyult (p = 0,027, OR: 1,48, 95% CI: 0,17–2,8).

A statisztikai adatelemzés alapján határérték-szignifikanciát mutatva a női nem (p = 0,074, OR: 1,86, 95% CI: 0,94–3,7), valamint a thrombocytosis (p = 0,078, OR: 1,58, 95% CI: 0,95-2,64) is colectomiára hajlamosító tényezőnek látszik.

Nem találtunk összefüggést a Clostridium difficile-fertőzés, más intézményből az állapot súlyossága miatt klinikánkra kért átvétel, elektrolit-egyensúlyi zavar és a sebészeti beavatkozás szükségessége között. A gyulladást jelző laboratóriumi értékek (vvt-süllyedés, CRP, fehérvérsejtszám) szintén nem mutattak összefüggést a colectomiával. A dohányzás és a bélrendszeren kívüli megnyilvánulások jelenléte sem bizonyult hajlamosító tényezőnek colectomiára. A colectomiát előrejelző tényezőket a *4. táblázat* foglalja össze.

4. táblázat. A colectomia előrejelző tényezői súlyos akut colitis ulcerosában

	Odds ratio	95%-os megbízhatósági tartomány	p
BMI <20 kg/m^2	1,48	0,17–2,8	0,027
Hematokrit <36%	2,21	1,32–3,71	0,002
Transzfúziós igény	3,12	1,6–6,07	0,001
Kiterjedt CU	3,18	1,42–7,11	0,004
Szteroidrefrakteritás	3,69	1,69–8,11	0,001

Megbeszélés

Az elmúlt években számos munkacsoport vizsgálta a CU lefolyását, a colectomiák arányát és a colectomia szükségességét előrejelző tényezőket. Ananthakrishnan és mtsai[2] 2010-ben közölt tanulmányukban egy új pontrendszert dolgoztak ki a colectomia kockázatának felmérésére. Betegnyilvántartó adatbázisuk segítségével CU-s betegeik 15 142 kórházi bennfekvését elemezték, amelyek közül 366 esetben került sor colectomiára. A multivariancia-analízis során a colectomia független prediktoraiként igazolt szignifikáns változók felhasználásával alakították ki az új rizikóbecslő pontrendszert (*5. táblázat*). Ennek alapján kis, közepes és nagy kockázatú betegcsoportot különítettek el. Az amerikai munkacsoport eredményei alapján a nagy kockázatú csoportban a betegek colectomia esélye 13-szor nagyobb a kis kockázatúakhoz képest. Vizsgálatukban az anaemia (OR: 2,13), a transzfúziós igény (OR: 2,22), a malnutritio (OR: 4,53), a teljes parenteralis táplálás (OR: 4,30), más intézményből a klinikára kért átvétel (OR: 2,06) és a kiemelt, ún. oktatókórházba történő beutalás (OR: 1,73) bizonyultak a colecto-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 99

5. táblázat. Pontrendszer a colectomia kockázatának meghatározására hospitalizált colitis ulcerosás betegekben
(Ananthakrishnan és mtsai)

Jellemzők	Pontok
Anaemia	1
Transzfúziós igény	1
Malnutritio	2
Teljes parenteralis táplálás	2
Más intézményből a betegség súlyossága miatt kért átvétel	1
Kiemelt, ún. oktatókórházba történő beutalás	1
Teljes pontszám	0–8

mia független prediktorainak. A fiatalabb életkor, a kiterjedt colitis, a Clostridium difficile-infekció szintén gyakoribbak voltak a colectomián átesett betegekben. Egy 1993-as tanulmányban Farmer és mtsai a CU természetes lefolyását vizsgálva igazolták, hogy mind a komplikációk, mind a colectomia aránya nagyobb kiterjedt CU-ban és fiatalabb életkorban kezdődő betegség esetében.[4] Saját adataink is alátámasztják a CU kiterjedésének szerepét, ez vizsgálatunkban a colectomia egyik legerősebb prediktív tényezőjének bizonyult.

Egy 168 CU-s beteget vizsgáló spanyol tanulmányban a betegség kiterjedése szintén szignifikáns kapcsolatot mutatott a sebészeti beavatkozások szükségességével, míg a nem, az életkor a diagnózis felállításakor, az orális antikoncipiensek használata és a dohányzás nem befolyásolta a későbbi colectomiaarányt.[7] A közleményben foglaltak szerint azokban a betegekben volt gyakoribb a colectomia, akikben a betegség lefolyása során több mint egy alkalommal lángolt fel a betegség, és több esetben szorultak kórházi ellátásra. Ananthakrishnan és mtsai egy korábbi tanulmányukban a kórházi bennfekvést önmagában a colectomia szignifikáns prediktoraként azonosították.[1] Saját tanulmányunkban a hospitalizációk száma és a colectomia kockázata arányosan nőtt, háromszori intézeti kezelés igénye már 13-szoros rizikótényezőt jelentett! Bár a nem és a colectomia között eredményeink sem mutattak szignifikáns összefüggést, azonban betegeink között a nők esetében gyakrabban került sor sebészeti beavatkozásra.

Egy olasz munkacsoport az újonnan diagnosztizált CU-s beteg első szteroidkezelésére adott klinikai és endoszkópos válaszát vizsgálta 5 éves utánkövetés során. Eredményeik azt mutatták, hogy a szteroidkezelést követően egyedül a nyálkahártya-gyógyulás hiánya jelez agresszívebb betegséglefolyást és nagyobb colectomiaarányt.[3]

Egy japán munkacsoport 296 CU-s beteg adatait feldolgozva a colectomia és a betegség aktivitása, az alacsony hemoglobin-, valamint albuminszint között talált összefüggést.

Egy 2007-es meta-regressziósanalízis eredménye alapján az elmúlt 30 évben a súlyos, akut CU miatt elvégzett colectomiák aránya változatlanul 29,2% volt.[11] A ciclosporinkezelés rövid távú hatékonysága 51%-osnak bizonyult. A betegség kiterjedése, a székletszám, a testhőmérséklet, a szívfrekvencia, a CRP értéke és a szérumalbuminszint határozták meg a gyógyszeres kezelés kimenetelét. Tanulmányunkban a 24,6%-os colectomiaarány megközelíti a metaanalízisben közölt eredményt. A parenteralis szteroidkezelésre adott választ az anaemia, a transzfúziós igény és a megelőző hospitalizációk gyakorisága befolyásolta. A colectomia 2,5-szer gyakoribb volt a szteroidrefrakter betegekben, ami a súlyos, akut CU korai és késői kimenetelét egyaránt befolyásolja.

Az adatokból látható, hogy a demográfiai, klinikai adatok és a laboratóriumi eredmények segítséget nyújthatnak a colectomia szükségességének időben történő felismeréséhez, azonban a colectomiára specifikus előrejelző tényezőt a mai napig nem sikerült azonosítani. Összevetve a saját és a fenti eredményeket, a szteroidrefrakter, kiterjedt CU, az anaemia és a gyakori kórházi kezelések igénye egyértelműen fokozzák a colectomia szükségességének kockázatát.

Irodalom

1. **Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, Emmons J, Lundeen SH, Otterson MF, Binion DG:** History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009; **15:** 176-181.
2. **Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K:** Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. Inflamm Bowel Dis 2010; **16:** 1532-1540.
3. **Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, Marmo R, Massari A, Molteni P, Maconi G, Porro GB:** Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; **9:** 483-489.
4. **Farmer RG, Easley KA, Rankin GB:** Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci 1993; **38:** 1137-1146.
5. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM:** Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. N Engl J Med 1987; **317:** 1625-1629.
6. **Shiga H, Takagi S, Inoue R, Kinouchi Y, Ohkubo T, Takahashi S, Negoro K, Yokoyama H, Kato S, Fukushima K, Hiwatashi N, Shimosegawa T:** What determines the later clinical course of patients who do not undergo colectomy at the first attack? A Japanese cohort study on ulcerative colitis. Digestion 2010; **81:** 104-112.
7. **Sicilia B, Vicente R, Arroyo MT, Arribas F, Gomollón F:** Ulcerative pancolitis predicts the need for colectomy: study of an incident cohort of patients with ulcerative colitis in Aragón. Gastroenterol Hepatol 2005; **28:** 55-59.
8. **Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Järnerot**

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 100

G, Vogelsang H, Hertervig E, Novacek G, Friis-Liby I, Blomquist L, Angelberger S, Karlen P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Verbaan H, Hellström PM, Dejaco C, Magnuson A, Halfvarson J, Reinisch W, Tysk C: Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: A retrospective observational study. Inflamm Bowel Dis 2012; **18:** 212-218

9. **Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF:** for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis 2008; **2:** 1-23.
10. **Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO):** European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2008; **2:** 24–62.
11. **Turner D, Walsh C, Steinhart AH, Griffiths AM:** Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and metaregression. Clin Gastro Hepatol 2007; **5:** 103–110.

Levelezési cím: Dr. Molnár Tamás
Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
E-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 101

A HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Dr. Hagymási Krisztina, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A hepaticus encephalopathia súlyos májbántalom következtében kialakuló központi idegrendszeri anyagcserezavar. Kialakulása összetett folyamat, amelyben a béleredetű nitrogénvegyületeknek, különösen az ammónia felhalmozódásnak van kitüntetett szerepe. Kezelése a kiváltó tényezők kiiktatását, a fehérjefogyasztás mérséklését, valamint az ammóniaszint csökkentését jelenti. Elsőként a nem felszívódó diszacharidokat, a laktulózt használják. Újabban megkérdőjelezik hatékonyságukat, és mellékhatásaik is nehezítik alkalmazásukat. Az antibiotikumok közül a kevésbé költséges neomycin és a metronidazol alkalmazásakor súlyos mellékhatások jelenhetnek meg. A rifaximin ígéretes új lehetőség, hatékony, jól alkalmazható, kevesebb nem kívánt hatással, de költséges. Az egyéb gyógyszeres kezelések (elágazó szénláncú aminosavak, ornitin-aszpartát, cink, Na-benzoát, benzodiazepin-antagonisták, dopaminreceptor-agonisták) az első két vonalban alkalmazott készítmények intoleranciája vagy hatástalansága esetén jönnek szóba, pontos megítélésükre további vizsgálatok szükségesek.***

Kulcsszavak: ***hepaticus encephalopathia, ammónia, nem felszívódó diszacharidok, laktulóz, neomycin, metronidazol, rifaximin***

Hagymási K, Tulassay Zs: TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

SUMMARY: ***Hepatic encephalopathy is the metabolic disturbances of the brain, the complication of severe liver dysfunction. Pathomechanism is complex, gut-derived toxins, especially accumulation of ammonia have a pyrivotal role. The treatment involves the eradication of provoking factors, the limitation of protein intake, as well as the decrease of ammonia level. Non-absorbable disaccharids, lactulose, are the first line treatment. Recent data have questioned their clinical efficacy, and also their side-effects can be intolerable. The use of antibiotics (neomycin, metronidazole) has been associated with severe adverse events. Rifaximin is a novel, favourable drug, effective, tolerable, with fewer side effects, but very expensive. The other alternative therapeutical options (branched-chain amino acids, ornithine-apartate, zink, sodium benzoate, benzodiazepine antagonists, dopamin receptor agonists) are alternative possibilities for patients intolerant or unresponsive to the first and second line treatment options. More trials are needed to analyse their exact role in the treatment of hepatic encephalopathy.***

Key words: ***hepatic encephalopathy, ammonia, non-absorbable disaccharids, lactulose, neomycin, metronidazole, rifaximin***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *101–107.*

A hepaticus encephalopathia (HE) súlyos májbántalom következtében kialakuló központi idegrendszeri károsodás.[24] A májzsugor miatti kórházi észlelések egyharmadáért-feléért felelős. A HE indokolta kórházi felvételek gyakorisága az utolsó évtizedben csaknem megkétszereződött.[28] Heveny és idült májbetegséghez kapcsolódóan egyaránt kialakulhat. Heveny és visszafordítható (reverzíbilis), valamint idült és előrehaladó (progresszív) lehet. Kóros kognitív működés, személyiség- és viselkedészavar, neurológiai tünetek és EEG-eltérések jellemzik.[24, 31]

Három fő csoportja: *A:* Akut májelégtelenséghez társuló; *B:* portoszisztémás Bypasshoz kapcsolódó; *C:* Cirrhosishoz társuló. Az idegbántalom tovább osztható időszakos (epizodikus), állandó (perzisztens), valamint minimális alcsoportokra.[1] A West Haven-i osztályozás a súlyosság alapján csoportosít (minimális encephalopathia, Grade I.–Grade IV.).[1] Klinikai megjelenése változatos, a latens vagy szubklinikus, a csak pszichometriás tesztekkel kimutatható formáktól kezdve eszméletlenség vagy kóma is létrejöhet.[24]

A kórkép kialakulásának pontos folyamata nem ismert, a májsejtkárosodásnak és/vagy az intra- és extrahepaticus söntképződésnek tulajdonítanak jelentőséget. A bélből felszívódó különböző méreganyagok, béleredetű nitrogénvegyületek, valamint az ammónia kulcsszerepét feltételezik a központi idegrendszer anyagcserezavarában.[24, 31, 34] A merkaptánok, a rövid

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 102

szénláncú zsírsavak, a fenol, az elágazó láncú aminosavakból keletkező hamis neurotranszmitterek, az endogén benzodiazepinek megváltozott anyagcseréje, a gamma-amino-vajsav- (GABA-) receptorok aktiválása, a mangánfelhalmozódás a bazális gangionokban, a gyulladásos citokinek, a szabad gyökös reakciók és a vér-agy gát fokozott átjárhatósága is szerepet játszanak kiváltásában.[28, 31] A fehérjeterhelés (fehérjebevitel, gyomor-bél rendszeri vérzés, azotaemia, székrekedés), az ioneltérések (hypokalaemia, hyponatraemia), a folyadékvesztés, a gyógyszerek (szedatívumok, vízhajtók) és a fertőzés kiváltó szerepét feltételezik.[24, 31] Több mint 80%-ban visszafordítható ok váltja ki,[1] 20–30%-ban a kiváltó ok ismeretlen.[9]

A HE kezelése a kiváltó tényezők kezelését, kiiktatását, a fehérjebevitel és az ammóniaszint csökkentését (nem felszívódó diszacharidok, antimikrobiális szerek) jelenti. A fehérjefogyasztás nagymértékű csökkentése azonban a szérumammónia-szintet növeli az ammónia csökkent izombeli lebontása következtében. A táplálkozási állapot romlása a HE kimenetelét nem javítja. Kevésbé használt lehetőségek a benzodiazepinreceptor-antagonisták, az elágazó szénláncú aminosavak és az ornitin-aszpartát.

Nem felszívódó diszacharidok

A nem felszívódó diszacharidok az ammónia termelésének és felszívódásának csökkentése révén a HE első vonalbeli kezelését jelentik. A *laktulóz* hashajtóként 50 éve használatos. A HE kezelésére is alkalmazzák 1966 óta. A nem felszívódó diszacharid *laktilol* jelenleg kereskedelmi forgalomban nem kapható.[24]

A diszacharidok a megfelelő diszacharidáz hiánya miatt a felső gyomor-bél rendszerből nem szívódnak fel, hanem változatlan formában érik el a vastagbelet. A laktulózt és a laktilolt a vastagbél-baktériumok rövid szénláncú zsírsavakká, elsősorban ecetsavvá és tejsavvá bontják, de metán és hidrogéngáz is felszabadul. A savképződés a vastagbélben a pH csökkenéséhez és az ozmotikus nyomás növekedéséhez vezet, amelynek következtében fokozódik a perisztaltika és nő a széklet víztartalma. A pH csökkenése nem kedvez az ureáz aktivitású baktériumok szaporodásának a vastagbél lumenében, valamint segíti az ammónia (NH_3) kevésbé felszívódó ammóniummá (NH_4^+) alakulását. Az acidophil baktériumok (Lactobacillus) száma nő. A csökkent béláthaladási idő, valamint a csökkent pH serkenti a baktériumok ammóniafelhasználását a fehérjeszintézishez. A széklet nitrogénkiválasztását négyszeresére növelik.[12, 24]

A laktózból és galaktózból álló szintetikus diszacharid laktulóz szirup formájában kapható. A laktulózból 40–50 ml-t adunk 2 óránként addig, amíg hasmenés nem jelentkezik. A fenntartó adagot a napi 2-3-szori lágy széklet kialakulásának eléréséig kell titrálni, általában 20 g/30 ml napi 3-4 alkalommal szájon át. Szájon át nem gyógyszerelhető betegnek a laktulóz nasogastricus szondán, vagy enema formájában is alkalmazható (300 ml/700 ml vízben vagy sóoldatban oldva, 4 óránként alkalmazva). A laktulóz enema formájában kevésbé okoz hasi panaszt, mivel a diszacharid nem halad át a vékonybélen.[28]

A szintén alig felszívódó laktilol kellemesebb ízű, jobban tolerálható a laktulóznál. A laktilolt vízoldékony kristálypor formájában gyártják, kevésbé édes, mint a laktulóz. Adagja 10 g 6 óránként, 0,5 g/kg/nap napi kétszer. Gyakori mellékhatásai a hasi görcs, a hasmenés, valamint a gázképződés. A diszacharidok túladagolása súlyos hasmenéshez, ioneltérésekhez, folyadékvesztéshez vezethet, amelyek az encephalopathiát tovább súlyosbíthatják.[24]

A laktulóz rövid távú használata (3 hónap) a pszichometriás tesztek (számösszekötési teszt, Wechsler-féle felnőtt intelligenciaskála, pszichomotoros teljesítmény teszt, alakösszekötési teszt) és a szérumammónia-szint csökkentése alapján hatékony. *Prasad és mtsai* vizsgálata alapján a laktulózkezelés a kognitív működést és az életminőséget is javítja.[25]

Mind a laktulóz, mind a laktilol hatékony májzsugorban kialakult HE-ben, bár a betegek gyakrabban panaszoltak fokozott gázképződést, hasmenést és hányingert.[24] Enema formájában hatékonyabbak voltak, mint a csapvíz, amely a széklet savasításának jelentőségét bizonyítja inkább, mintsem a tisztítás, a dekontaminációszerepét.[1] Heveny HE-ban a laktilol gyorsabb klinikai választ eredményezett.[24] A laktilol tolerálhatóbb volt, kevesebb mellékhatással, mint a laktulóz.[1]

Als-Nilsen 22 vizsgálatot áttekintő tanulmányában a nem felszívó diszacharidok hatása mérsékelt volt a HE tüneteire. Ha az elemzést a randomizált vizsgálatokra korlátozták, a diszacharidok sem a HE fokát, sem a halálozást nem befolyásolták jelentősen. Véleményük alapján nem áll rendelkezésünkre elég bizonyíték a diszacharidok alkalmazására.[2]

Antimikrobiális szerek

Az antimikrobális szereket a nem felszívódó diszacharidok hatástalansága vagy intoleranciája esetén használják. *Als-Nilsen és mtsai* elemzésében a nem felszívódó diszacharidok kevésbé voltak hatékonyak a HE tüneteinek csökkentésében, illetve az ammóniaszint mérséklésében az antibiotikumoknál (neomycin, vancomycin, rifaximin, ribostamycin). A halálozásban, illetve a mellékhatásokban nem volt jelentős különbség a diszacharid-, illetve az antibiotikus kezelésben részesülő csoportok között.[2]

Neomycin

Az aminoglikozid neomycin Gram-negatív aerob (kivéve Pseudomonas aeruginosa), illetve Staphylococcus-ellenes hatású. A 30S riboszomális egységhez kötődve gátolja a fehérjeszintézist. Szájon át vagy helyileg használható a parenteralis adagolásnál megfi-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 103

gyelt mellékhatások miatt. Szájon át alkalmazva az antibiotikum kb. 4%-a szívódik fel, dózisa 1-2 g/6 óránként. Vesekárosító és irreverzíbilis halláskárosító. A minimális felszívódás ellenére a halláskárosodás veszélye fennáll a máj- és veseelégtelenségben szenvedőkben.[24]

Gátolja a bélflóra ammóniatermelését, a klinikai adatok alapján azonban hatékonysága megkérdőjelezhető. Sem a placebónál, sem pedig laktulóznál nem bizonyult hatékonyabbnak a HE súlyosságának mérséklésében, a mentális állapot javításában, az ammóniaszint csökkentésében. Hallás-, illetve vesekárosító hatása miatt nem javasolt alkalmazása HE-ben.[9, 24]

Metronidazol

Az egyszerű imidazolvegyület metronidazol trichomonacid és amoebicid hatású, hatékony az obligát anaerobok ellen. A sejten belül keletkező citotoxikus metabolitok a DNS károsításával okozzák a baktériumok pusztulását. Napjainkban a legfontosabb szerepet betöltő antibiotikum az anaerob fertőzések kezelésében, de hatását HE-ben kevésbé vizsgálták. A neomycinhez hasonlóan hatékony volt egy 11 beteget vizsgáló tanulmányban. Hosszú távú alkalmazását idegkárosító (perifériás neuropathiát okozó) tulajdonsága is korlátozza.[24]

Vancomycin

A vancomycin baktericid hatású antibiotikum, amely számos Gram-pozitív kórokozó ellen hatékony. A bakteriumsejtfal bioszintézisét gátolja, illetve megváltoztatja a sejtmembrán áteresztőképességét és a ribonukleinsav-szintézist is. Hatástalan a Gram-negatív pálcák, a mycobacteriumok, illetve a gombák ellen. Biztonságosabb lehetőség lenne HE-ben, de a kevés tapasztalat,[33] valamint a rezisztens mikroorganizmusok túlnövekedésének veszélye korlátozza használatát.[12, 24]

Nitazoxanid

A nitazoxanid (nitrotiazol-benzamid) a Cryptosporidium parvum, illetve a Giardia lamblia okozta hasmenések ellenszere. Az aktív hatóanyag 2/3-a megjelenik a székletben. Előzetes vizsgálatban, laktulózzal együtt adva a HE tüneteit mérsékelte. További vizsgálatok szükségesek megítélésére.[1]

Rifaximin

A rifaximin a rifamycin származéka. Nem (<0,4%) felszívódó, széles antimikrobális spektrumú, az aerob, az anaerob, a Gram-pozitív és -negatív baktériumok ellen is ható (bakteriosztatikus, illetve baktericid) szintetikus antibiotikum. A bakteriális DNS-függő-RNS-polimerázhoz irreverzíbilisen kötődve az RNS- és a fehérjeszintézist gátolja. Szemben a rifampicinnel, a rezisztens mutánsok szaporodását nem segíti. A piridoimidazol gyűrűnek köszönhetően alig szívódik fel, a nagy intraluminalis koncentráció miatt alkalmazása előnyös és biztonságos gyomor-bél rendszeri fertőzésekben.[12, 24]

A gyomor-bél flórát alig befolyásolja. A bélflóra (enterococcusok, Escherichia coli, Lactobacillus spp., Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens) mikrobaszámát átmenetileg csökkentette 1800 mg/nap dózisban adva, amely az eredeti szintre tért vissza a kezelés befejezésekor, a Candida fajok túlnövekedése nélkül[24].

A rifaximin használata HE-ben, vastagbélműtétek perioperatív előkészítésére, nem szövődményes diverticulosisban/diverticulitisben, Clostridium difficile okozta egyszerű colitisben, kontaminált vékonybél szindrómában, valamint heveny gyomor-bél fertőzések nem gyulladásos formáiban javallt.[12] Fejfájás, gázképződés, hasi fájdalom, székrekedés, hányinger, hányás a leggyakoribb nem kívánt hatások. Urticariaszerű bőrjelenségeket hosszú távú alkalmazásakor figyeltek meg. Több mint 8 millió beteg kezelésekor 26 esetben jelentettek nem kívánt hatást, amelyből 4 volt súlyos: urticaria (2), angioneuroticus oedema (1), bőrkiütések.[1] Gyógyszerkölcsönhatással sem kell számolnunk.[24]

A rifaximin hatékonysága a laktulózzal közel megegyező a különböző súlyosságú HE-ben. A rifaximin jól tolerálható, a laktulóz alkalmazásakor a betegek hányingerről, hasi görcsről, hasmenésről gyakrabban számolnak be.[24]

A rifaximin (1200 mg/nap), illetve a laktulóz (60 ml/nap) hosszú távú (több mint 6 hónap) alkalmazásával kapcsolatos kórházi ellátást vizsgálta egy 145 beteget magában foglaló tanulmány. A kórházi bennfekvések száma kevesebb, tartama rövidebb volt a rifaximin csoportban a laktulóz csoporthoz viszonyítva. A rifaximin a HE súlyosságát jelentősen csökkentette. A betegek együttműködése is jobb volt ebben a csoportban, amelynek költséghatékonysági következménye sem elhanyagolható.[19]

A rifaximin a laktilolhoz viszonyítva is hatékony. A PSE-indexet (portal systemic encephalopathy), az ammóniaszintet csökkentette, illetve a tüneteket mérsékelte. A hatékonyságban összességében nem volt jelentős különbség a két csoport között. Mindkét hatóanyagot jól tolerálták a betegek, jelentős mellékhatást nem észleltek.[24]

A 21 napos rifaximinkezelés legalább olyan hatékonynak bizonyult a szérumammónia-szint csökkentésében, a tünetek javításában, mint a neomycin, de kevesebb mellékhatással. *Miglio és mtsai* a rifaximin és a neomycin hosszú távú alkalmazását vizsgálták. Mindkét csoportban a HE javulását észlelték (ammóniaszint, neuropszichiátriai zavar, beszéd-, memória-, viselkedés-, hangulatzavar mérséklődése, asterixispontszám csökkenése), jelentős különbség nélkül. A szerzők véleménye alapján a rifaximin választandó elsőként.[22]

Nincs adat a rifaximin alkalmazásával kapcsolatban különböző népcsoportokban. Hatékonyságát és biztonságosságát főleg európai vizsgálatokban, kaukázusi né-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 104

pességben tanulmányozták. Hasonló eredményekről számoltak be koreai lakosságban is (54 beteg).[24]

Felvetették, hogy a májzsugor kóroka befolyásolja a gyógyszer hatékonyságát. Alkoholos cirrhosisban a rifaximin az alkohol okozta bakteriális túlnövekedés javítása révén lehet előnyös.[24]

A hepaticus encephalopathia másodlagos megelőzése

A varixvérzés megelőzésére, illetve kezelésre nem reagáló ascites esetén alkalmazott transjugularis intrahepaticus portosystemás sönt (TIPS) alkalmazásának megítélését rontja a HE kialakulása, amely leggyakrabban a beavatkozást követő első néhány napon jöhet létre. A bélfal permeabilitásának megváltozása következtében makromolekulák – baktériumok, endotoxinok, antigének – jutnak a portalis keringésbe, a bakteriális áthelyeződés, transzlokáció, a szisztémás endotoxinaemia felelős az encephalopathia kialakulásáért.[7] A TIPS beültetése után kialakult HE általában enyhe, és gyógyszeres kezelésre jól reagál. Csak néhány esetben alakul ki kórházi kezelést igénylő HE. A megelőzés lehetőségéről alig áll rendelkezésünkre adat.[24] A laktitolt, a rifaximint és a kezelést nem kapó betegcsoportban nem volt jelentős különbség a HE visszatérésének gyakoriságában TIPS-beültetés után, így sem a laktitol, sem a rifaximin használata nem alátámasztott a HE másodlagos megelőzésében. Az AASLD (American Association for the Study of the Liver) útmutatása sem ajánlja a nem felszívódó diszacharidok, valamint az antibiotikumok használatát a HE megelőzésére TIPS beültetése után.[8]

Bass és mtsai 299, korábban legalább kettő HE-s epizódon átesett beteget beválasztó vizsgálatában, a laktulózkezelést mindkét betegcsoportban megtartva, a rifaximin csoportban a HE visszatérése ritkább volt (22,1% vs. 45,9% placebo csoport), a kórházi ellátás igénye kisebb volt, míg a mellékhatásokban nem volt jelentős különbség a két csoport között. A vizsgálat eredménye a rifaximin alkalmazásának jelentőségét támasztja alá a HE másodlagos megelőzésében. A rifaximin laktulózzal kiegészítve előnyösebb lehet a laktulóz önálló alkalmazásánál. A vizsgálatban a MELD-pontszám (Model for End-Stage Liver Disease) kisebb, mint 25 volt, így további vizsgálatok szükségesek előrehaladott májbetegségben szenvedőknél is. Hosszú távú alkalmazása is előnyös lehet.[6]

Gazdasági megfontolások

A rifaximin a hepaticus encephalopathia ígéretes gyógyszere, legalább olyan hatékony, mint az egyéb gyógyszeres lehetőségek. Előnye, hogy jobban tolerálható, kevesebb a mellékhatása. Hátránya, hogy négyszer olyan drága, mint az egyéb hatóanyagok, a laktulóz vagy a neomycin.

A HE legköltséghatékonyabb kezelési módja nem ismert. A költséghatákonyság meghatározásában a gyógyszer költsége meghatározóbb, mint a hatékonyság, hiszen a vizsgált hatóanyagok között alig van különbség e tekintetben. *Huang és mtsai* hat kezelési lehetőség (nincs kezelés, laktulóz monoterápia, laktilol monoterápia, neomycin monoterápia, rifaximin monoterápia, rifaximin „salvage" kezelés: laktulóz, majd hatástalanság, intolerancia esetén rifaximin) költséghatékonyságát, illetve költségvonzatát elemezték egy hipotetikus betegcsoportban (50 éves májzsugorban szenvedő betegek HE tüneteivel). Döntéselemző szoftver alkalmazásával a vizsgálat elsődleges végpontja a nyert, minőséggel korrigált életév (QALY, quality-adjusted life-year) volt. A „nem kezelt" stratégia volt a legkevésbé hatékony, míg a leghatékonyabbnak a rifaximin bizonyult. A laktulóz monoterápia volt a legolcsóbb, a rifaximin monoterápia volt a legdrágább. A laktulóz monoterápia és a rifaximin salvage kezelés voltak a legkevésbé költségesek, de a leghatékonyabbak. Ahhoz, hogy a rifaximin monoterápia költséghatékonyabb legyen a laktulóznál, a rifaximin költségét jelentősen, az eredeti ár egyharmadára kellene csökkenteni. A szerzők véleménye az, hogy bár a rifaximin első választásként nem költséghatékony, de második vonalban alkalmazva, olyan betegekben, akik a kevésbé költséges kezelésre (laktulóz, neomycin) nem reagáltak, költséghatékony lehet. A rifaximin-mentő „salvage" kezelés részesítendő előnyben,[13] amelyet *Sama és mtsai* vizsgálata is megerősített.[24, 27]

Harminckilenc, kezelést még nem kapott, 2-es stádiumú HE-s beteg laktulóz- (60 g/nap) vagy rifaximinkezelésben (1200 mg/nap) részesült. A laktulóz csoport havi költsége 50 US $, a rifaximin-csoporté 620 US $ volt (2004–2005-ös adatok). A laktulózkezelésben részesülő betegeknél gyakoribb volt a kórházi ellátás (19 kórházi kezelés) a rifaximin csoporttal szemben (3 kórházi kezelés). A kórházban eltöltött idő rövidebb volt rifaximin alkalmazásakor, mint a laktulóz csoportban (3,5 nap vs. 5 nap). A betegek éves kezelési költsége lényegesen nagyobb volt (13 285 $US) a laktulózt kapó csoportban a rifaximin csoporthoz képest (7958 US $) a gyakoribb, hosszabb kórházi bennfekvések következtében.[23]

A laktulóz volt a legköltséghatékonyabb a minimális hepaticus encephalopathia kezelésében, míg a rifaximin, jelenlegi árakat figyelembe véve, nem volt költségkímélő.[5]

Leevy és mtsai is megerősítették, hogy a rifaximin hosszú távon is költséghatékony a kevesebb kórházi bennfekvést, a rövidebb kórházi tartózkodást tekintve, míg a laktulóz csoportot több mellékhatás jellemzi.[19]

A HE gyógyszeres kezelésének megítélésére további vizsgálatok szükségesek.

Egyéb gyógyszeres lehetőségek

Elágazó láncú aminosavak

Az aromás aminosavak/elágazó láncú aminosavak aránya nő májbetegekben. Az aminosavak egyensúlyának

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 105

helyreállítása előnyösnek tűnik. Az elágazó láncú aminosavak a hepaticus encephalopathia tüneteit mérséklik, energiát szolgáltatnak a vázizomzatnak az ammónia lebontásához, a máj regenerációját is segítik.[15, 16]

Az elágazó láncú aminosav kezelés hatékony és biztonságos, a mentális állapotot javítja, megakadályozza a fehérjebevitel fokozódása által kiváltott állapotromlást.[24] Egy 11 randomizált vizsgálat eredményét elemező áttekintés mégsem bizonyította alkalmazásuk előnyét.[4]

Ornitin-aszpartát

Az ornitin-aszpartát az ammóniát a vesében, a vázizomzatban, az agyban, valamint a májban ureává és glutaminná alakító ureaképződés szubsztrátja. Az ammóniaszintet csökkenti, a HE tüneteit mérsékli. A betegek 50%-ában jelentkezik nem kívánt hatás, főleg gyomor-bél rendszeri tünet. Akut májelégtelenségben nem javította a HE súlyosságát (eszmélet visszanyeréséig eltelt idő, görcsök, veseelégtelenség), enyhe-közepesen súlyos HE-ban előnyös volt alkalmazása,[24] míg a szubklinikus encephalopathiát nem befolyásolta.[14] Soarez és mtsai metaanalízise szerint az ornitin-aszpartát az ammóniaszintet csökkenti, de hatása nem egyértelmű, bár az elemzett randomizált, ellenőrzött, kettős vak klinikai vizsgálatokban kicsi volt az esetszám, illetve rövid volt a követési idő.[30] Ammóniaszintet csökkentő hatása gyakran átmeneti, a kezelés befejezésekor „rebound" hyperammonaemia alakul ki és a HE visszatér.[34]

Újabb ígéretes lehetőség lehet az *ornitin-fenilacetát*. Az ornitin a glutamin-szintetáz szubsztrátja az izomban, az ammóniát glutaminná alakítja. A fenilacetátból és a glutaminból fenil-acetil-glutamin keletkezik, amely a vesén keresztül választódik ki. Állatkísérletekben csökkentette az ammóniaszintet, a májzsugorban szenvedő betegek vizsgálata folyamatban van.[34]

Cink

A cink az ureaciklus enzimeinek kofaktora, az aminosavak ureává alakítását segíti a májban. A cinkhiány gyakori májzsugorban, főleg alkohol okozta májkárosodásban és HE-ben. A cinkpótlás az ornitin-transzkarbamiláz aktivitását növeli, az ammóniumionok kiválasztását serkenti, az ammóniaszintet csökkenti.[1] A klinikai eredmények azonban ellentmondásosak.[9, 24] Rövid távú alkalmazása nem befolyásolta a HE-t, 3, illetve 6 hónapos kezelés során a HE tüneteit csökkentette.[32] Cinkhiányban szenvedőknek pótlása javasolt.[24]

Nátrium-benzoát

A Na-benzoátból és a glicinből a vizelettel kiválasztódó hippurát keletkezik, amelynek ammóniumvesztés a következménye.

Hetvennégy beteg prospektív, véletlen besorolású, kettős vak vizsgálatában a Na-benzoát (2×5 g/nap) a laktulózhoz hasonlóan mérsékelte a tüneteket, a mellékhatások gyakorisága hasonló volt. Használatát kellemetlen íze, illetve az korlátozhatja, hogy a szervezet sótúlterheléséhez vezethet.[24, 34]

Dopaminreceptor-agonisták

A HE kialakulásában a dopaminerg jelátvitelnek is szerepe van. A bazális ganglionokban felszaporodó mangán felelős a kiváltásáért. Kevés adat ismert. A D_2-receptor-agonista *bromocryptin* és a laktulóz alkalmazása között nem volt különbség.[24] A bromocryptin (15–30 mg/nap) egyéb kezelésre nem reagáló HE kezelésére javasolható, főleg extrapiramidalis tünetek esetén.[1]

Benzodiazepinantagonisták

A GABA-benzodiazepinreceptor komplexnek szerepe van a HE-ben kialakuló idegrendszerei gátlásokban. Feltételezik, hogy az endogén benzodiazepinek a GABA-receptorhoz kötődve fejtik ki gátló hatásúkat. A rövid hatású benzodiazepinantagonista *flumanezil*t számos ellenőrzött vizsgálatban tanulmányozták. Korlátozott sikerről számoltak be. Kezdeti jó hatás után a betegek kétharmadában a hatás megszűnt. Tizenkét ellenőrzött vizsgálatot elemző tanulmányban a flumanezil a tüneteket javította a placebóhoz képest. Hosszú távon nem volt előnyös, a túlélést nem befolyásolta.[3] Mellékhatásai: görcsök, hányinger, hányás, szédülés, valamint agitáltság. Olyan betegekben lehet előnyös, akik benzodiazepint szedtek. Rutinszerű alkalmazása nem javasolt, amíg előnyét más vizsgálatok meg nem erősítik.[1, 24]

Akarbóz

Az α-glükozidáz-gátló akarbóz a cukorbetegség elfogadott gyógyszere. Nemcsak a szénhidrátok monoszacharidokká alakulását, hanem a benzodiazepinszerű anyagokat, a merkaptánokat és az ammóniát képző bakteriális flóra proteolitikus aktivitását is gátolja.[1, 24] Májzsugorban, cukorbetegségben, illetve enyhe és középsúlyos HE-ben szenvedő betegekben alkalmazva 150–300 g/nap adagban az ammóniakoncentrációt csökkentette, valamint az encephalopathia tüneteit mérsékelte.[11] Mellékhatásai: hasfeszülés, hasi fájdalom, gázképződés, illetve fokozott bélmozgás[24]. Rutinszerűen nem használható, hiszen a gyógyszer alkalmazási előiratában szerepel, hogy májzsugorban ellenjavallt.[1]

Probiotikumok

A bélflóra ammóniatermelése meghatározó a HE kialakulásban. A probiotikumok élő mikroorganizmusok, amelyek a tápcsatornába jutva kedvező hatásúak lehetnek. A bélbaktériumok, valamint a nem ureáztermelő

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 106

baktériumok kolonizációjának befolyásolásával csökkentik az ammóniaszintet. Véletlen besorolású vizsgálatban a probiotikumok (Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum és fruktooligoszacarid) alkalmazása a neuropszichológiai tesztek eredményét javította, illetve az ammóniakoncentrációt csökkentette.[10, 17, 18]

Alkalmazásuk minimális (csak neuropszichológiai tesztekkel kimutatható) agybántalomban lehet előnyös, de pontosabb megítélésükre vizsgálatok szükségesek.[24]

Kísérletes lehetőségek

A *levocarnitin* az esszenciális aminosav lizin lebomlásnak terméke, a rövid szénláncú zsírsavak szállítója a mitokondriális membránon keresztül. Állatkísérletekben védő hatású az ammónia idegrendszert károsító hatásával szemben. Humán vizsgálatokban nem születtek meggyőző eredmények. Enyhe és középsúlyos HE-ben hatékony volt (ammóniaszint csökkentése, mentális állapot javítása),[20] illetve nem bizonyult előnyösnek alkalmazása.[24]

A *nátrium-fenilbutirát* a hyperammonaemiát okozó ureaciklus zavarainak elfogadott kezelési lehetősége. A Na-fenilbutirát fenil-acetáttá alakul, amelyből fenil-acetil-glutamin keletkezik a glutamin felhasználásával. A keletkező vegyület a vesén keresztül választódik ki, s ennek ammóniaion-vesztés a következménye.[24]

A *Na-fenilbutirát* és a *Na-benzoát* együttesét az ureaciklus zavarainak kezelésére használják. Az ammóniaszintet 79%-kal csökkentette, a túlélést 84%-kal növelte a két vegyület együtt adása.[34] A fenil-acetát-elővegyület *glicerol-fenilbutirátból* a fenil-butirát felszabadulása egyenletes a pancreaslipáz aktivitása következtében. Májzsugorban biztonságos, HE-ben vizsgálata folyamatban van.[21]

A glutaminerg neurotranszmitter rendszernek, az NMDA- (N-metil-D-aszpartát-) receptor túlműködésének szerepet tulajdonítanak a HE kialakulásában. Az NMDA-receptor-antagonista *memantin* a középsúlyos, súlyos Alzhiemer-dementia elfogadott gyógyszere. Állatkísérletekben eredményes volt, heveny májelégtelenségben az állatok túlélését javította.[26]

A jövő további lehetőségei közé tartoznak az NMDA-antagonisták, a proinflammatorikus citokinek gátlása, az antioxidáns N-acetil-cisztein, a COX-gátlók, a minocyclin, a toll-like-receptor-4-antagonsiták, valamint a mangánkelátorok.[1, 29]

Összegzés

A HE kialakulása bonyolult folyamat. A gyógyszeres kezelés lehetőségei korlátozottak. Leggyakrabban a nem felszívódó diszacharidokat, a laktulózt (a laktilolt), valamint az antibiotikumokat használják. A legújabb irodalmi adatok megkérdőjelezik a nem felszívódó diszacharidok klinikai hatékonyságát, s mellékhatásaik is nehezen tolerálhatóak. Az antibiotikumok közül a kevésbé költséges neomycin és metronidazol alkalmazásának is nem kívánt mellékhatások megjelenése vet(ett) véget.[24]

A rifaximin ígéretes új lehetőség, legalább olyan hatékony, mint a hagyományos kezelési lehetőségek. Jól tolerálható, kevesebb nem kívánt mellékhatás jelenik meg, de költségesebb.[1, 24]

Az első két vonalban alkalmazott készítmények intoleranciája vagy hatástalansága esetén jönnek szóba a harmadik vonalbeli készítmények (Na-benzoát, cink, bromocryptin), különösen egyéb különleges körülmény esetén. A Na-benzoát olcsó, de gyomor-bél rendszeri mellékhatásokat okozhat. A cinkpótlás különösen cinkhiány esetén hasznos OTC (over-the-counter) formában. Extrapiramidalis tünetek esetén lehet előnyös a bromocryptin alkalmazása, de beszámoltak székrekedést okozó hatásáról is, amely káros HE-ban.[1]

További jól szervezett, magas szintű bizonyítékokat szolgáló vizsgálatok szükségesek a fent említett gyógyszerhatóanyagok, valamint költséghatékonyságuk megítélésére.[24]

Irodalom

1. **Al Sibae MR, McGuire BM:** Current trend in the treatment of hepatic encephalopathy. Ther Clin Risk Management 2009; **5:** 617-626.
2. **Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C:** Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systemic review of randomised trials. BMJ 2004; **328:** 1046-1051.
3. **Als-Nielsen B, Kjaergard L, Gluud C:** Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2), CD002798.
4. **Als-Nielsen B, Koretz LR, Gluud LL, Gluud C:** Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD001939.
5. **Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heumann DM:** Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: A cost-effectiveness analysis. Hepatology 2011; Dec.2. doi: 10.1002/hep.25507.
6. **Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP:** Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010; **362:** 1071-1081.
7. **Benten D, Schulze zur Wiesch J, Sydow K, Koops A, Buggisch P, Böger RH, Gaydos CA, Won H, Franco V, Lohse AW, Ray SC, Balagopal A:** The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS). BMC Gastroenterol 2011; **11:** 107-113.
8. **Bojler TD, Haskal ZJ:** AASLD Practice Guidelines Update: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. Hepatology 2009; **51:** 306.
9. **Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI:** Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. Q J Med 2010; **103:** 9-16.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 107

10. **Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, Cariello R, Tuccillo C, Cotticelli G, Del Vecchio Blanco C, Loguercio C:** Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. Dig Liv Dis 2011; **43:** 431-438.
11. **Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, Magliano PL, Gravina AG, Torella R:** A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; **3:** 184-191.
12. **http//:www.pharmindex.hu**
13. **Huang E, Esrailian E, Spiegel BMR:** The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy: a decision analysis. Aliment Pharmacol Ther 2007; **26:** 1147-1161.
14. **Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP:** L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2009; **24:** 9-14.
15. **Kim SJ, Kim DG, Lee MD:** Effects of branched-chain amino acid infusions on liver regeneration and plasma amino acid patterns in partially hepatectomized rats. Hepatogastroenterology 2011; **58:** 1280-1285.
16. **Kumashiro R:** Treatment of minimal hepatic encephalopathy. Hep Res 2008; **38 (Suppl.):** S128-S131.
17. **Lakatos G, Tulassay Zs:** Probiotikumok emésztőrendszeri betegségekben. Orv Hetil 2009; **150:** 883-894.
18. **Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P:** Probiotics in hepatology. W J Gastroenterol 2011; **17:** 2890-2896.
19. **Leevy CB, Phillips JA:** Hospitalisations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic enephalopathy. Dig Dis Sci 2007; **52:** 737-741.
20. **Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L:** Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2008; **53:** 3018-3025.
21. **McGuire BM, Zupanets IA, Lowe ME, Xiao X, Syplyviy VA, Monteleone J, Gargosky S, Dickinson K, Martinez A, Mokhtarani M, Scharschmidt BF:** Pharmacology and safety of glycerol phenylbutyrate in healthy adults and adults with cirrhosis. Hepatology, 2010; **51:** 2077-2085.
22. **Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR:** Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized trial. Curr Med Res Opin 1997; **13:** 593-601.
23. **Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, Jonas M, Novick D, Williamson C, Hess K, Thomas M, Buell J:** Analysis of hospitalisations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. Transplant Proc 2006; **38:** 3552-3555.
24. **Phongsamran PV, Kim JW, Abbott JC, Rosenblatt A:** Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. Drugs 2010; **70:** 1131-1148.
25. **Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R:** Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2007; **45:** 549-559.
26. **Rodrigo L, Cauli O, Boix J, ElMlili N, Agusti A, Felipo V:** Role of NMDA receptor sin acute liver falure and ammonia toxicity: therapeutical implications.Neurochem Int 2009; **55:** 113-118.
27. **Sama C, Morselli-Labate AM, Pianta P, Lambertini L, Berardi S, Martini G:** Clinical effects of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy intolerant on nonresponsive to previous lactulose treatment: an open-label, pilot study. Clin Ther Res 2004; **65:** 413-422.
28. **Santiago J, Munoz MD:** Hepatic encephalopathy. Med Clin N Am 2008; **92:** 795-812.
29. **Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL:** Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. W J Gastroenterol 2010; **16:** 3347-3357.
30. **Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J, Parise ER, Ferraz MB:** A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. Arg Gastroenterol 2009; **46:** 241-247.
31. **Szalay F:** Hepaticus encephalopathia. In: A belgyógyászat alapjai. Szerk.: Tulassay Zs., Medicina, Budapest, 2010, 956-958.
32. **Takuma Y, Nouso K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H:** Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2010; **32:** 1080-1090.
33. **Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T, Karube H, Nomoto T, Mizuno T, Shindo K:** Succesful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalpathy. Gut 1990; **31:** 702-706.
34. **Wright G, Noiret L, Damink SWMO, Jalan R:** Interorgan ammonia metabolism in liver falure: the basis of current and future therapies. Liver Int 2011; **31:** 163-175.

Levelezési cím: Dr. Hagymási Krisztina
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: hagymasikriszti@freemail.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 108

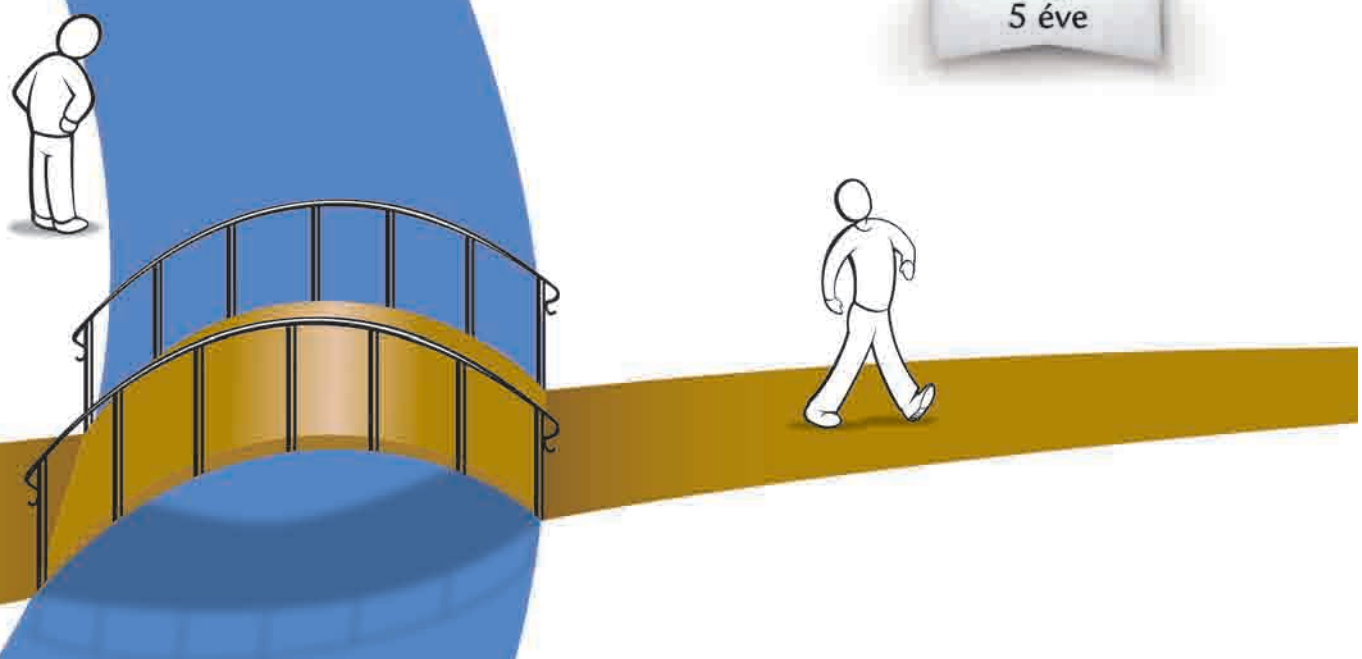
Az első és egyetlen elfogadott szisztémás kezelés, mely szignifikánsan meghosszabbítja a teljes túlélést hepatocellularis karcinómában[1]

Bayer HealthCare

Nexavar (sorafenib) tablets 5 YEAR ANNIVERSARY

Innováció a betegekért 5 éve

Tumorkontroll és életminőség



Rövidített Alkalmazási előírás:
Nexavar 200 mg filmtabletta ATC kód: L01XE05 **Hatóanyag:** 200 mg szorafenib filmtablettánként (szorafenib-tozilát formájában) **Terápiás javallatok:** A Nexavar olyan, előrehaladott stádiumban levő vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők. A Nexavar a hepatocellularis carcinoma kezelésére javasolt. **Adagolás és alkalmazás:** A Nexavarkezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie. A javasolt adagja felnőtteknek 400 mg naponta kétszer. Étkezések között vagy alacsony zsírtartalmú étellel ajánlatos bevenni. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, illetve amíg tűrhetetlen toxicitás lép fel. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** nagyon gyakori: lymphopenia, hypophosphataemia, haemorrhagia, hypertonia, hasmenés, hányinger, hányás, kiütés, alopecia, kéz-láb szindróma, erythaema, viszkerés, kimerültség, fájdalom, fokozott amiláz- és lipázaktivitás. Gyakori: leukopenia, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, anorexia, depresszió, perifériás szenzoros neuropathia, tinnitus, pangásos szívelégtelenség myocardialis ischaemia és infarctus, rekedtség, székrekedés, stomatitis, dyspepsia, dysphagia, száraz bőr, hólyagos dermatitis, akne, a bőr hámlása, izületi fájdalom, izomfájdalom, veseelégtelenség, merevedési zavar, asthenia, láz, influenza-szerű megbetegedés, testsúlycsökkenés, átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás. **Kiadhatóság:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ). **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bayer Pharma AG 13342 Berlin, Németország. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/06/342/001 **A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:** 2006. július 19. A rövidített leírás forrásául szolgáló, hivatalos alkalmazási előírás dátuma: 2011.10.24. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2012. április 10.
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
Bruttó fogyasztói ár: 1.006.092 Ft. TB támogatás mértéke: kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategória (37/c és 41. pont alapján). TB támogatás összege kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján: 1.005.792 Ft. Térítési díj: 300 Ft
A 32/2004 ESzCsM rendelet 2. sz. melléklet kiemelt indikációhoz kötött támogatás alapján:
37/c pont: Metastatizáló vesesejtes carcinóma (MRCC) kezelésére - interferon vagy IL-2 kezelést követően, a folyamat WHO kritériumok szerint definiált progressziójáig - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján a kijelölt intézmény urológus vagy klinikai onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket.
41. pont: Intermedier vagy előrehaladott stádiumú [a barcelonai klasszifikáció szerinti (Barcelona Clinic Cancer Staging Classification - BCLC) B, C stádium], szövettanilag igazolt hepatocellularis carcinomában (BNO: C22.0) szenvedő, jó májfunkcióval (Child Pugh szerinti A stádiumú) rendelkező, megfelelő általános állapotú (ECOG 0-2) beteg kezelésére, amennyiben az előzetes lokoregionális terápia nem hoz megfelelő eredményt, vagy a beteg lokoregionális terápiára nem alkalmas, onkológus, intervenciós radiológus, hepatológus és sebész szakorvos dokumentált közös döntése alapján, a folyamat WHO-kritériumok szerinti progressziójáig a kijelölt intézmény onkológus szakorvosa az OEP által közleményben közzétett gyógyszereket. A mindenkori aktuális árak és a centrumok listája a www.oep.hu oldalon található.
1. Lopez P M et al: Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(11):1535-1547.

Bayer HealthCare
Bayer Hungária Kft., 1123 Bp., Alkotás u. 50.
Tel.: 1-487-41-00, Fax: 1-212-15-74

per os
Nexavar® (szorafenib) tabletta

L.HU.PH.SM.11.04.2012.0009

Nexavar_hides_bird_210x279_mm.indd 1 2012.04.12. 10:35

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 109

A MÁJCIRRHOSISBAN SZENVEDŐK HEPATOCELLULARIS CARCINOMA IRÁNYÚ SZŰRÉSE ÉS GONDOZÁSA

Dr. Gasztonyi Beáta[(1)], Dr. Tulassay Zsolt[(2)]

(1) Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg
(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az elsődleges májrák leggyakoribb formája a hepatocellularis carcinoma (HCC), amely az esetek mintegy 80 százalékában cirrhosis talaján alakul ki. A cirrhosishoz vezető okok legtöbbje ismert, ezért a megelőzés szempontjából kiemelten fontos a rákelőző állapotok korai felismerése, a megfelelő kezelés időben történő megkezdése, a betegek gondozása és ellenőrzése tumor irányában. A szerzők közleményükben bemutatják az egyes, cirrhosishoz vezető kórokok HCC-kockázatát, a HCC-szűrés módszereit, azok korlátait. Összefoglalják a családorvosi és a különleges gasztroenterológiai / hepatológiai feladatokat a májbetegek gondozása során.***

Kulcsszavak: ***májcirrhosis, gondozás, hepatocellularis carcinoma***

Gasztonyi B, Tulassay Zs: SCREENING AND SURVEILLANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

ABSTRACT: ***The most frequent primary tumour of the liver is the hepatocellular carcinoma (HCC), mostly developing on the basis of liver cirrhosis. For the prevention of HCC development the key issue is the screening, the early recognition and appropriate treatment of precancerous conditions and the surveillance of patients having pre-cirrhotic diseases. In this review the authors discuss the risk factors of HCC of the diseases leading to cirrhosis, the value and limitations of different screening methods and the role of the general practicioner, the gastroenterologist / hepatologist in the maintenance.***

Key words: ***liver cirrhosis, surveillance, hepatocellular carcinoma***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *109–114.*

Az elsődleges májrák leggyakoribb formája a hepatocellularis carcinoma (HCC), amely az esetek kb. 80 százalékában cirrhosis talaján alakul ki. A cirrhosishoz vezető okok legtöbbje ismert, ezért a megelőzés szempontjából fontos a rákelőző állapotok korai felismerése, a kezelés időben történő megkezdése, a beteg gondozása és ellenőrzése tumor irányában. Ismert azonban az, hogy a májrák cirrhosis nélkül, így egészséges májban is keletkezhet.[7]

Mind a cirrhosisban, mind a májrákban szenvedő betegek ellátása többoldalú megközelítést igényel. A cirrhosishoz vezető kórokok felismerése a családorvos és a gasztroenterológus-hepatológus feladata. A már kialakult májrák kezelése – a beteg állapotától és a betegség stádiumától függően – szoros együttműködést igényel a családorvos, a gasztroenterológus-hepatológus, a sebész, az intervenciós radiológiában jártas radiológus és az onkológus között.

Szűrés

Kit szűrjünk?

A cirrhosis tumormegelőző állapot, ezért minden krónikus, cirrhosisba átalakuló májbetegség fennállása magában hordozza a májrák kockázatát. Cirrhosisban a HCC kockázatát az alkoholfogyasztás és a vírusfertőzés tovább növeli. Mivel valamennyi májcirrhosisos beteg kockázata fokozott, minden beteg folyamatos felügyelete megfontolandó.

Krónikus B–vírus-fertőzés: a hepatitis B-vírus (HBV) az egyik legfontosabb környezeti rákkeltő ágens. Mivel a HBV-eredetű HCC az első olyan rosszindulatú tumor, amely vakcinációval megelőzhető, a HBV-fertőzés szűrése alapvető. A HCC incidenciája tünetmentes HBV-hordozókban évi 0,2–0,5%, B-hepatitises betegekben 0,8%, míg HBV talaján kialakult cirrhosisban megközelíti a 3%-ot.[3] A HBsAg-pozitív egyénekben 10-szeres a HCC kockázata a HBsAg-negatív népességhez képest. Ha HBsAg-pozitivitáson kívül HBeAg-pozitivitás is fennáll, a kockázat hatvan-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 110

szoros.[4] A májrák kialakulása szempontjából pozitív kórjósló értékű a HBV „C” genotípus és „e” és „s” antigén jelenléte.[8] A HBV-fertőzés szempontjából kockázati csoportba tartozók szűrése HBsAg-ra, krónikus HBV-fertőzésben a korai fázisban megkezdett interferon-, illetve lamivudinkezelés a HCC kockázatát jelentősen csökkenti. Az interferon a vírusfehérjék szintézisének gátlásán túl antiproliferatív és antifibrotikus hatású is, HCC kialakulása szempontjából azonban az onkogéneket gátló, illetve tumorszuppresszor géneket aktiváló hatása a döntő.[13, 18] A hazánkban érvényes jogszabály – felismerve a hepatitisfertőzés okozta népegészségügyi problémát, illetve azt, hogy a HBV okozta HCC vakcinával megelőzhető – a 13. életévüket betöltötteket védőoltásra kötelezi.

Krónikus C–vírus-fertőzés: A HCV-fertőzések 20%-ában cirrhosis, 2–4%-ában HCC alakul ki.[16] HCV-fertőzött egyénekben a HCC veszélye 17-szeres a nem fertőzöttekhez képest.[7] A transzfúzióval fertőződött egyénekben, illetve a haemophiliásokban a legnagyobb a cirrhosis és a HCC kifejlődésének valószínűsége. A daganatos átalakulás kockázati tényezői az életkor, a HCV-fertőzés fennállásának időtartama, a férfi nem, az alkoholfogyasztás (>50 g/nap), a diabetes, az obesitas, a májbetegség súlyossága, valamint a HBV, HIV társfertőzés.[18]

Alkoholos cirrhosis: Több mint napi 80 g alkohol fogyasztása 10 éven át a HCC veszélyét 4–7-szeresére növeli.[11] Maga az alkohol nem közvetlenül rákkeltő, az acetaldehid a szabad gyökök képződésén, a citokróm P450 indukcióján át, sejtregenerációt serkentő, táplálkozási hiányállapotot előidéző hatásával serkenti a HCC kialakulását. Ha az alkoholos májzsugor már kialakult, az alkohol elhagyása már nem csökkenti a HCC kialakulásának kockázatát a következő 10 évben sem.[6] A különböző alkoholos italok eltérő gyakorisággal váltanak ki májzsugort, illetve HCC-t, napi azonos mennyiségű alkohol elfogyasztása esetén is. A sör és a tömény italok nagyobb arányban okoznak cirrhosist és HCC-t, mint a bor.[1, 9]

Nem alkoholos zsírmáj, steatohepatitis (NASH): NASH HCC-be történő előrehaladására kevés a bizonyíték, a kapcsolat feltehetően közvetett, az elhízásra és a diabetesre vezethető vissza.[20, 26] Az elhízás és a diabetes egyre gyakoribbá válik, a HCC növekvő előfordulását ez magyarázhatja.

Primer biliaris cirrhosis (PBC): Az intrahepaticus kis epeutak progresszív gyulladása az évek során cirrhosishoz vezet. Nincs bizonyíték arra, hogy a cholestasis önmagában közvetlenül játszik szerepet a HCC kialakulásban. Független kockázati tényezők az életkor, a férfi nem és a transzfúzió. A HCC előfordulása PBC-s betegekben 0,4–4,22% közötti. A „hiba” a folyamatos sejtsérülésre bekövetkezett májregeneráció során keletkezik, károsodást szenved a DNS-hibajavítás, megváltozik a telomerázaktivitás és -szabályozás, amely májrák kialakulásához vezethet.[12]

Autoimmun hepatitis: Az autoimmun hepatitis idült, fluktuáló, lassan előrehaladó kórkép, amelyet portalis gyulladás, az intrahepaticus epeutak immunmediált károsodása jellemez, következményes fibrosissal, illetve cirrhosissal. Mint cirrhosishoz vezető kórkép, rákelőző állapotnak tekinthető annak ellenére, hogy az ezen betegségben szenvedők esetén sporadikus a HCC. Szokatlan szövődménynek tekinthető inkább, mintsem közvetlen következménynek. Az autoimmun hepatitis talaján kialakult HCC valódi incidenciája nem ismert.

A HCC sporadikus előfordulásában a hosszú távú szteroid- és immunszupresszív kezelés szerepe is felmerül, amely a májsejtkárosodás előrehaladásához, a rosszindulatúvá válás iránti fogékonysághoz vezethet. A társuló egyéb rákkeltők együttes fennállása sem zárható ki. Cirrhosis megléte autoimmun hepatitisben a HCC kialakulásának sine qua nonja, mindkét nemben egyforma gyakorisággal.[27]

Haemochromatosis: A haemochromatosis a HCC veszélyét cirrhosis fennállása esetén 20-szorosára növeli. Egyes vizsgálatok szerint cirrhosis nélkül azonban nem növeli a májrák kialakulásának kockázatát. A haemochromatosison túl a férfi nem, az 50 évnél idősebb életkor, az alkohol, a dohányzás, a HBV és/vagy HCV a kockázatot tovább fokozza. HCC megelőzését az adekvát kezelés, a vérlebocsátás jelenti.[10, 16]

Cirrhosis nélküli májrák, orális fogamzásgátlók: Az elmúlt években az orális fogamzásgátlók megítélésében döntő változás jelentkezett. Az ösztrogének és progeszteronok állatokban májtumort váltanak ki. Megfigyelték, hogy az orális fogamzásgátlók fokozzák a májsejtek proliferációját, nő a spontán mutációs ráta,[5] így – ellentétben a korábbiakban feltételezettekkel – nemcsak cholestasist és jóindulatú májdaganatot (gócos nodularis hyperplasia, adenoma), de 12 tanulmány, két metaanalízis szerint hepatocellularis carcinomát is okozhatnak.[15, 28] Bár az alacsony hormontartalmú készítmények esetében még nincs adat,[22, 28] a korábban alkalmazott szerekkel kapcsolatban logikusnak tűnik, hogy a májrák kockázata az alkalmazási évekkel arányosan nő. Legalább 5 éves szedés után jelentősen nő a kockázat (2–20-szoros kockázatnövekedéssel).[15, 28] A nem cirrhosis talaján kialakult HCC esetében az orális fogamzásgátlók kóroki szerepét is mérlegelnünk kell.

A szűrés módja

A szűrés célja az, hogy „a veszélyeztetett népességben” a HCC-t tünetmentes állapotban ismerjük fel, akkor, amikor a daganat még kicsi, és a kuratív kezelés lehetősége is fennáll.[2]

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 111

Egyértelmű szűrési javallatok nincsenek, a „standard” szűrési elveket a 6–12 havonta végzett hasi UH és alfa-fötoprotein- (AFP-) meghatározás jelenti. Az évi 1-2 alkalommal elvégzett szűrések közötti időben figyelmeztető jel lehet májrák kialakulása szempontjából az, ha az addig kompenzált cirrhosis kezeléssel nem befolyásolható dekompenzációja lép fel, ha más ok miatt végzett UH a vena portae/vena hepatica thrombosisát igazolja, vagy ha az addig normális alkalikus foszfatáz és gamma-glutamil-transzpeptidáz aktivitás tartósan emelkedetté válik. Hypoglykaemia, hypocalcaemia képében jelentkező szénhidrát- és kalciumanyagcsere-zavar ismert paraneoplasticus jel, ami szintén felveti a HCC lehetőségét.[8]

Az UH-ellenőrzés időpontját egyénileg célszerű meghatározni, mivel több tényező (pl. HBV és HCV együttes fertőzés) együttes fennállása esetén az irodalom is gyakoribb, háromhavonta történő ismétlést tart elfogadhatónak.[17]

A szűrés másik módszere az AFP-meghatározás. Az AFP olyan glikoprotein, amelynek szintje egészséges felnőttben 1–10 ng/ml. 200 ng/ml-nél nagyobb értéke több mint 90%-ban pozitív kórjósló.[23] Egyes szerzők szerint 500 ng/ml-nél nagyobb érték HCC fennállását támogatja, szövettan ismerete nélkül is.[24] Az AFP egyedüli tesztként sem szűrésre, sem ellenőrzésre nem használható, mivel érzékenysége és fajlagossága csekély. Álpozitivitást nemcsak cholangiocellularis carcinoma vagy HBV-HCV regenerációs göb esetén mutat, de számos gyógyszer (pl. nem szteroid típusú gyulladásgátlók, paracetamol, sztatinok, egyes antidiabetikumok, antibiotikumok, gombaellenes szerek, étrend-kiegészítők, gyógynövények, triciklikus antidepresszánsok) szedése is növeli a szintjét.[25]

Az alapbetegség, az UH-vizsgálat során látott eltérés vagy annak hiánya, illetve az AFP-érték együttesen határozzák meg az optimális szűrés következő időpontját. Így például tisztázatlan természetű, 1 cm-nél kisebb gócnál – ha az AFP kóros tartományú, de nem kórjelző – 18–24 hónapig 3-4 havonta végzett hasi UH-vizsgálattal együtt javasolják az AFP ellenőrzését.[24]

Az AFP-szint meghatározása a szűrésen túl a már igazolt HCC esetén a tumor előrehaladásának megítélésére, vagy a sebészi csonkolás után a tumor kiújulásának előrejelzésére is szolgál.

Az elmúlt években a májbiopszia jelentősége is átalakult. Nemzetközi ajánlások elkülönítik a teendőket a cirrhosisos és a nem cirrhosisos májban észlelt fokális góc esetén. Cirrhosisos betegben, ha a 2 cm-nél kisebb fokális májeltérés radiológiai képe teljesen egyértelmű és az AFP is növekedett, a tűbiopsziát nem tartják szükségesnek. Nagyobb tumorok esetén ugyancsak sok esetben szükségtelennek ítélik a biopsziát cirrhosisos betegben. Nem cirrhosisos májban lévő gócos májeltérés, vagy nem egyértelmű radiológiai kép esetén a mintavétel nem nélkülözhető.[21]

A hazai álláspont a képalkotó vizsgálatokat követően (UH, szükség esetén dinamikus CT, MR) szövettani vizsgálattól (képalkotóval vezérelt mintavétel aspirációs citológia vagy szövethenger, ún. core-biopszia által nyert szövettani minta) teszi függővé a kezelést.

Ha a szűrés megfelelő, a HCC esetek 40%-a korán felismerhető.[14]

Gondozás

A cirrhosisos beteg gondozásának célja az állapotfelmérés, az állapotváltozás, az előrehaladás időben történő felismerése, a kísérőbetegségek értékelése, szükség esetén a kezelés módosítása. Az utóbbi nemcsak a nem gyógyszeres, illetve a gyógyszeres kezelés módosítását, hanem a szóba jövő beavatkozások elbírálását [pl. transjugularis intrahepaticus portosystemás shunt (TIPS) behelyezése] is jelenti. A gondozás során fontos a beteg felvilágosítása, az absztinencia alapvető voltának hangsúlyozása, a vírusfertőzés további terjedésének megakadályozása, a májrák kezelése során előforduló mellékhatások ismertetése is. E feladatok elvégzését azonban számos körülmény nehezíti, így például a képalkotó vizsgálatok (CT, MR), illetve a hepatológiai centrumok elérhetőségének korlátai. A kivizsgálások nehézségén túl a kezelés korlátaival (TIPS elérhetősége, a beavatkozások korlátozott száma, a májsebészeti központok kis száma, egyetlen májátültetést végző klinika lehetőségei, speciális onkológiai kezelések, mint például a rádiofrekvenciás abláció vagy a transzarteriális kemoembolizáció elérhetőségének korlátai stb.) is számolnunk kell.

A képalkotó vizsgálatok és a kezelési lehetőségek látványos fejlődésével – a korábbi évekkel ellentétben – azonban napjainkban a cirrhosis talaján kialakult májrák kezelése nem reménytelen. A már hazánkban is hozzáférhető, a túlélést egyértelműen javító, molekuláris célzott kezelés új lehetőséget nyitott a májrákos betegek gyógyszeres kezelésében. A kezelés sikerét, eredményességét azonban nemcsak a tumor kiterjedése, hanem a beteg általános állapota és kiinduló májműködése befolyásolja, amely a gondozás során a kezelésre alkalmas betegek korai kiemelését és a megfelelő betegutak kijelölését feltételezi. Ez utóbbi elérése közös, multidiszciplinális feladat.

A májbetegségben szenvedőkkel kapcsolatos általános családorvosi és gasztroenterológiai-hepatológiai gondozási teendőket az *1.* és a *2. táblázat* tünteti fel, az egyes betegségekre vonatkozó teendőket a *3–8. táblázat* tartalmazza.

Következtetés

A betegség korai felismerésével, a betegek időben történő kiemelésével, a megfelelő betegutak kialakításával, az ellátó központba irányításával a májrák jól kezelhető.

Mindig törekednünk kell a májbetegség eredetének tisztázására, és a lehető legtöbb krónikus májbe-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:34 Page 112

1. táblázat. A családorvos feladatai, hatásköre

- Alapvető diagnosztikus teendők (májműködés, lipidek, vércukor, vírusszerológia stb.) elvégzése
- Környezet, családi helyzet (családi halmozódás) felmérése
- Munkahelyi környezet (kemikáliák, vinil-klorid, dimetil-formamid, 2-nitropropán, triklór-etilén) felmérése
- Életvitel, alkohol, drog, tetoválás, piercing, akupunktúra, egzotikus utazások, alternatív terápia alkalmazásának felmérése, megítélése
- Egyéb betegségek [obesitas, diabetes, pajzsmirigybetegségek, vitiligo, autoimmun betegségek, gyulladásos bélbetegségek, tumoros betegségek (vastagbél, emlő, tüdő)] felmérése, igazolása, kizárása
- A gyógyszerek felülvizsgálata (orvosi vényre felírtak, alternatív terápia – hepatotoxicus szerek, NSAID, fogamzásgátlók, gyógynövények, étrend-kiegészítők stb.)
- A jól beállítható, kezelhető betegek gondozása, kezelése (béta-receptor-blokkoló, diuretikumok dózisának beállítása)
- A tervezett laboratóriumi vizsgálatok, ultrahang megszervezése (HCC-szűrés, cysta / jóindulatú góc méretének követése)
- Súlyosbodás, szövődmény gyanúja esetén a beteg szakrendelésre, kórházba utalása
- Gócos májeltérések esetén az esedékes ellenőrző vizsgálatokra utalás
- Védőoltások beadása (influenza, HBV, kombinált A-B vakcina)
- Felvilágosítás: család, élettársak ösztönzése; fertőzéses formák esetén elsődleges megelőzés, öröklött vagy metabolikus formák esetén a másodlagos megelőzés, toxikus formáknál felügyelet, támogatás

2. táblázat. Gasztroenterológus-hepatológus feladata, hatásköre

- Hepatitisvírus-fertőzés igazolása polimeráz láncreakcióval
- Autoimmun paraméterek (ANA, AMA, ANCA, SMA, LKM, RF stb.) meghatározása
- Immunglobulinok, krioglobulin, LE-sejt jelenlétének kimutatása
- Vasforgalmi paraméterek meghatározása (vas, vaskötő kapacitás, transzferrin, ferritin – ha a családorvos nem végezte el)
- Szérumréz, cöruloplazmin meghatározása
- Tumorjelzők (AFP, CEA, CA 19-9 – elkülönítő kórismézés céljából) meghatározása
- Képalkotó vizsgálatok kezdeményezése, ütemezése (hasi UH, CT, MR, fibroscan, MRCP)
- Endoszkópos beavatkozások kezdeményezése, elvégzése (gasztroszkópia, ERCP stb.)

Rövidítések:

ANA: antinukleáris antitest, AMA: antimitokondriális antitest, ANCA: neutrofil citoplazma elleni antitest, SMA: simaizom-ellenes antitest, LKM: máj-vese mikroszóma elleni antitest, RF: reumafaktor, AFP: alfa-fötoprotein, CEA: karcinoembrionális antigén, UH: ultrahang, CT: komputertomográfia, MR: mágnes magrezgés vizsgálat, MRCP: mágnes magrezgés epeút vizsgálat, ERCP: endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia

3. táblázat. Zsírmáj, NASH – gondozás

Családorvos szerepe	Hepatológus szerepe
Kórisme felállítása	A **felismerés** szakaszában egyszer a betegek megjelennek a hepatológiai rendelésen véleményezésre, és elkülönítő kórisme igénye esetén
Kísérő betegségek kezelése (obesitas, diabetes mellitus, hyperlipidaemia)	Sztatinkezelés kóros májműködés esetén
A laboratóriumi ellenőrzés és az UH-követés megszervezése – évi 1-2 alkalommal (kivéve sztatinkezelés bevezetését követően: labor 1., 3., 6. hónapban)	
Kezelés: kalóriaszegény étrend, testsúlycsökkentés	

4. táblázat. Primer biliaris cirrhosis – gondozás

Családorvos szerepe	Hepatológus szerepe
Kísérő betegségek gyanúja esetén szakorvoshoz irányítás (***>50%***-ban): autoimmun thyreoiditis, hypothyreosis, rheumatoid arthritis, vasculitis, scleroderma, Sjögren-szindróma, diabetes mellitus, neuropathia fordulhat elő	***Kórisme felállítása***
	Képalkotó vizsgálatok javallata: extrahepaticus elfolyási akadály kizárása UH, MRCP és/vagy ERCP által
Kísérő betegségek kezelésének követése (D-vitamin-, Ca-pótlás)	***Kísérő betegségek*** igazolása, kezelés meghatározása (UDCA)
Ellenőrző vizsgálatokra utalás	***Ellenőrzés:*** 1, majd 3, később 6 havonta
Diétás tanácsadás: zsírban oldódó vitaminok pótlása	***Szövődmények*** ellátása
	Májtültetés időzítése

teg gondozásba vételére, az ellátási szinteknek megfelelően.

Az elsődleges megelőzés részeként az onkogén vírusfertőzés kiküszöbölése a cél. Ennek eszköze a hepatitis B-vírus elleni vakcináció és a donorok szűrése HBV-, HCV-jelzőkre. A másodlagos megelőzés a hepatitis-cirrhosis előrehaladás megelőzésével érhető el, vagyis a már fertőzött betegek vírusellenes kezelésének biztosításával.[19] Bár a harmadlagos megelőzés, vagyis a cirrhosisos májban a HCC kialakulásának gátlása (kemoprevenció) jelenleg még nem megoldott, krónikus májbetegeink kockázatfelmérésével és HCC irányú szűrővizsgálatok alkalmazásával hosszú távon a májrák gyakorisága mégis jelentősen csökkenthető.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 113

5. táblázat. Primer sclerotizáló cholangitis – gondozás

Családorvos szerepe	Hepatológus szerepe
Ellenőrző vizsgálatokra irányítás	***Kórisme*** felállítása (elkülönítő kórisme szempontjai)
Képalkotó vizsgálatokra utalás, betegtájékoztatás, előkészítés, tájékoztató (kolonoszkópia, ERCP)	***Kísérő betegségek*** igazolása, kezelés meghatározása
A hepaticus osteopathia, osteoporosis kezelése (D-vitamin-, Ca-pótlás)	***Ellenőrzés:*** 1, majd 3, később 6 havonta
A recidív cholangitisek antibiotikus kezelése	***Szövődmények*** ellátása
	Endoszkópos tágítás, stentbehelyezés
	A tumorok korai felismerése
	Májtültetés időzítése
	Májátültetést követően évente ***kolonoszkópia*** elvégzése

6. táblázat. Wilson-kór – gondozás

Családorvos szerepe	Hepatológus szerepe
A családot a ***genetikai szűrés*** fontosságáról meggyőzni, centrumba irányítani (kiemelt fontosságú a testvérek szűrése)	***Kórisme*** megállapítása
Az együttműködés kialakítása (élethosszig tartó gyógyszerszedés, a mellékhatások ismertetése)	***Elkülönítő kórisme*** (szérumréz, cöruloplazmin meghatározása)
Diétás tanácsadás: bevitt réz <1,5–1,8 mg/nap	***A genetikai vizsgálatok szervezése*** (praenatalisan, post mortem) H1069Q-meghatározás
Ellenőrzés: vérkép (cytopenia), vizelet (proteinuria)	***Kiegészítő vizsgálatok***ra irányítás: szemészeti, neurológiai, pszichiátriai vizsgálatok stb.
	Kezelés: D-penicillamin 1 g/nap + B_6-vitamin
	A mellékhatások követése, kezelése
	(nephrosis szindróma, SLE), kezelése (szteroid)

7. táblázat. Autoimmun hepatitis – gondozás

Családorvos szerepe	Hepatológus szerepe
Kísérő betegségek gyanúja esetén szakorvoshoz irányítás (thyreoiditis, rheumatoid artritis, vasculitis, SLE, diabetes mellitus, neuropathia, anaemia perniciosa, colitis ulcerosa, haemolyticus anaemia, immunthrombocytopenia, nephritis, fibrosis)	***Kórisme*** megállapítása
A szövődmények felismerése	***Elkülönítő kórisme,*** speciális vizsgálatok elvégzése
A mellékhatások kezelése (szteroid okozta diabetes, hypertonia, osteoporosis)	Autoantitestek meghatározása, értékelése
Kiegészítő kezelés: D-vitamin-, Ca-pótlás	***A májbiopszia szükségességének megítélése***
Életmód-tanácsadás	***A kezelés*** indítása (mono/kombinált)
	A szövődmények kezelése
	A májátültetés időzítése

8. táblázat. Haemochromatosis – gondozás

Családorvos szerepe	Hepatológus szerepe
A szervi megjelenési formák felismerése (bronzdiabetes, cardiomyopathia, ritmuszavarok, arthritis, kóros gonádműködés stb.)	***A kórisme*** megerősítése
A kórisme megállapítása (vasforgalmi paraméterek meghatározása)	***A májbiopszia szükségességének megítélése*** (fibrosis mértéke, elkülönítő kórisme)
Családszűrés	***Képalkotó vizsgálatok kezdeményezése*** (máj-CT/MR)
Kezelés: keringési elégtelenség, diabetes, májelégtelenség	***Genetikai vizsgálat, családszűrés***
Követés: Az UH-ellenőrzés időzítése	***A kezelés*** indítása és beállítása (vérlebocsátás, desferal)
Betegfelvilágosítás (diétás tanácsok) a protonpumpagátló kezelés csökkenti a vas felszívódását	***Ellenőrzés:*** UH és AFP 6 havonta

Irodalom

1. **Becker U, Grønbaek M, Johansen D, Sørensen TI:** Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. Hepatology 2002; **35:** 868-875.
2. **Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM:** New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. Oncogene 2006; **25:** 3848-3856.
3. **Bruix J, Llovet JM:** Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2003; **39:** 59-63.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 114

4. **Chen CJ, Yang HJ, Su J:** Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; **295:** 65-73.
5. **De BV, Welsh JA, Yu MC:** P53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. Carcinogenesis 1996; **17:** 145-149.
6. **Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G:** Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. Am J Epidemiol 2002; **155:** 323-331.
7. **El-Serag HB, Lenhard R:** Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007; **132:** 2557-2576.
8. **Gervain J:** A hepatocelluláris carcinoma tünetei. A diagnosztika és a szűrés laboratóriumi vizsgálatai. In: Fehér J, Lengyel G (szerk): Hepatocellularis carcinoma. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2010; 23-27.
9. **Grønbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sørensen TI:** Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Ann Intern Med 2000; **133:** 411-419.
10. **Harrison SA, Bacon BR:** Relation of hemocromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment and prevention. Med Clin North Am 2005; **89:** 391-409.
11. **Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ:** Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology 2002; **36:** 1206-1213.
12. **Lechel A, Holstege H, Begus Y:** Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. Gastroenterology 2007; **132:** 1465-1475.
13. **Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF:** Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2007; **46:** 45-52.
14. **Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Barcelona-Clinic Liver Cancer Group:** The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004; **10 (Suppl):** 115-120.
15. **Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J:** Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2007; **47:** 506-513.
16. **McGlynn KA, London WT:** Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. Best Practice Res Clin Gastroent 2005; **19:** 3-23.
17. **Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL:** Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol 2005; **3:** 27.
18. **Monto A, Wright TL:** The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 2001; **28:** 441-449.
19. **Pár A:** A vírushepatitisek megelőzése és antivirális kezelése mint a hepatocelluláris carcinoma (HCC) prevenciója. Orvosi Hetilap 2009; **150:** 19-26.
20. **Perlemuter G, Bigorgne A, Cassard-Doulcier AM:** Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. Nat. Clin Pract Endocrinol Metab 2007; **3:** 458-469.
21. **Schaff Zs, Kovalszky I, Lotz G, Kiss A:** A hepatocelluláris carcinoma – a makroszkópiától a molekuláris patológiáig. In: Fehér J, Lengyel G (szerk.): Hepatocellularis carcinoma. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2010; 55-70.
22. **Tornai I:** A környezeti tényezők szerepe a hepatocelluláris carcinoma kialakulásában. In: Fehér J, Lengyel G (szerk): Hepatocellularis carcinoma. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2010; 103-111.
23. **Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM:** Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001; **34:** 570-575.
24. **Venook AP, Poon RTP, Wong D:** Hepatocellular cancer: Clinical managent. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE (eds): Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008; 437-438.
25. www.cancerpoints.com
26. **Yeh MM, Brunt EM:** Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Pathol 2007; **128:** 837-847.
27. **Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O'Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA:** Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. Hepatology 2008; **48:** 863-870.
28. **Yu MC, Yuan JM:** Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; **127 (Suppl):** 72-78.

A közlemény a Bayer Hungária Kft. felkérésére és támogatásával jött létre.

Levelezési cím:
Dr. Gasztonyi Beáta
Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi M. u. 1.
E-mail: gasztonyib@vipmail.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 115

EGYÉNRE TERVEZETT ONKOLÓGIA

A Semmelweis Egyetem Onkológiai Továbbképző előadássorozata
2012. november 23-24.

Helye: Danubius Thermal Hotel Margitsziget

Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, Magyar Patológus Társaság, Magyar Sebész Társaság, Magyar Személyre Szabott Orvoslás Társaság, Magyar Szenológus Társaság, Magyar Tüdőgyógyász Társaság támogatásával.

A Továbbképzés elnökei:

Prof. Dr. Tulassay Zsolt
akadémikus, egyetemi tanár

Prof. Dr. Matolcsy András
egyetemi tanár

A Továbbképzés titkára: Dr. Dank Magdolna egyetemi docens

Szervezési információk: Bagdi Károly, ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf. 11.
Tel.: 06-1-299-0184, -85, -86
e-mail: kbagdi@convention.hu

PROGRAM

2012. november 23. péntek

08:00–08.45 **Regisztráció**

08:45–09:00 **Köszöntés**

09:00–10:30 **Az egyénre tervezett onkológia általános kérdései**
Üléselnök: Matolcsy András
Jelátviteli utak és daganatképződés
Előadó: Tímár József
Molekuláris célpontok kórisméje
Előadó: Kovalszky Ilona
Paradigmaváltás a daganatok kezelésében
Előadó: Dank Magdolna

10:30–11:00 **Szünet**

11:00–13:00 **Az emlődaganatok egyénre tervezett megközelítése**
Üléselnök: Kahán Zsuzsa
A korszerű morfológiai kórisme
Előadó: Kulka Janina
Egyénre tervezett képalkotás
Előadó: Ormándy Katalin
PET–CT klinikai alkalmazása
Előadó: Lengyel Zsolt
Egyénre tervezett onkológiai kezelés
Előadó: Kahán Zsuzsa
A sebészi kezelés szűkülő korlátai
Előadó: Harsányi László

13:00–14:00 **Ebédszünet**

14:00–15:30 **A tüdőrák onkológiai szemléletének változatossága**
Üléselnök: Losonczy György
A kórismézhez vezető út
Előadó: Müller Veronika
A mikroszkópos kép színessége
Előadó: Moldvay Judit
A mellkas onkológiai sebészete
Előadó: Langh György
A tüdőrák célzott kezelésének távlatai
Előadó: Losonczy György

15:30–16:00 **Szünet**

16:00–17:00 **A daganatok többboldalú megközelítésének példái**
Üléselnök: Rácz Károly
Neuroendokrin daganatok ellátásainak kihívása
Előadó: Igaz Péter
Melanoma malignum
Előadó: Oláh Judit
Nőgyógyászati rosszindulatú daganatok aktualitásai
Előadó: Szánthó András

2012. november 24. szombat

09:00–11:00 **Az elsődleges májrák egyénre tervezett ellátása**
Üléselnök: Schaff Zsuzsa
A morfológiai kórisme sokszínűsége
Előadó: Schaff Zsuzsa
Melyik képalkotó eljárást válasszuk?
Előadó: Doros Attila
Az elsődleges májrák célzott kezelése
Előadó: Sréter Lídia
A sebészi kezelés változatos szempontjai
Előadó: Fehérvári Imre

11:00–11:30 **Kávészünet**

11:30–13:30 **A vastagbélrák egyénre tervezett megközelítése**
Üléselnök: Pintér Tamás
A vastagbélszűrés egyéni megítélése
Előadó: Herszényi László
Szempontok a vastagbélrák egyénre tervezett kezeléséhez
Előadó: Pintér Tamás
A daganatellenes kezelés emésztőrendszeri szövődményei
Előadó: Pápay Zsuzsa
Sebészi töprengés a műtét megválasztásában
Előadó: Oláh Attila

13:30 **Tesztírás**

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 116

medicina

Szeretettel várjuk könyvesboltjainkban,

ahol a magyar és külföldi könyvkiadás igényes ajánlata mellett útikönyvek, művészeti albumok széles választékát kínáljuk barátságos környezetben.



Medicina Márkabolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A
Telefon: 215-3786, 215-9618
E-mail: medicinakonyvesboltbp@medicinazrt.hu



Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C
Telefon: 216-0596



Medicina Könyvesbolt
1088 Budapest, Baross u. 21.
Telefon: 317-0931
E-mail: medicina@mail.datanet.hu



Medicina Könyvesbolt
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48.
Telefon: (62) 420-418
E-mail: bolt@medicinaszeged.t-online.hu



Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Telefon: (52) 423-855
E-mail: medicinadebrecen@gportal.hu



Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12.
Telefon: (72) 536-001/1720



Szakkönyv Nagykereskedés
1139 Budapest, Petneházy u. 34-36.
Telefon: 302-6293 Fax: 302-6288
E-mail: kerosztály@medicinazrt.hu

www.medicina-kiado.hu

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 117

A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG ÉS A VÁRANDÓSSÁG

Dr. Székely Hajnal, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika
MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Terhesség alatt egyes emésztőrendszeri tünetek – mellkaségés, hányinger, hányás, obstipáció – gyakoriak. Kialakulásukban a megváltozott hormonszintek okozta motilitászavar elsődleges jelentőségű. A várandósság alatt a gastrooesophagealis junkció funkcionális és szerkezeti változásai magyarázzák a refluxbetegség gyakori előfordulását. Alapvető jelentősége az alsó nyelőcső-záróizom nyomáscsökkenésének van, amit a női nemi hormonok, elsősorban a progeszteron magasabb szintje okoz. A tünetek többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak, életviteli és diétás változtatással befolyásolhatóak. Ha ezek nem elégségesek, illetve súlyosabb panaszok jelentkezésekor gyógyszeres kezelés válhat szükségessé. Ebben a csoportban az ún. „felépítő" stratégia követése indokolt: antacidák, hisztamin-2-receptor–antagonisták, majd protonpumpagátlók javasolhatóak. A várandósság alatti optimális kezelés különös körültekintést igényel, mivel az anya, a magzat, illetve az újszülött biztonsága alapvető. A kezelés lehetséges kockázatait és várható előnyeit minden esetben gondosan mérlegelnünk és a várandósokkal ismertetnünk kell.***

Kulcsszavak: ***várandós állapot, refluxbetegség, progeszteron, „felépítő" stratégia***

Székely H, Tulassay Zs: GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND PREGNANCY

SUMMARY: ***Gastrointestinal symptoms – heartburn, nausea, vomiting, constipation – are common during pregnancy. Motility disturbances, caused by altered hormone levels, probably explain most of these symptoms. Functional and structural alterations of the gastroesophageal junction occurring during pregnancy explain the high prevalence of reflux symptoms. The decrease in lower esophageal sphincter's (LES) pressure is the predominant etiological factor; this decrease is caused by increased levels of female sex hormones, particularly progesterone. Gastrointestinal symptoms are usually mild to moderate and respond to simple therapeutic measures such as lifestyle and dietary changes. Some women suffer severe symptoms and need medical therapy. Typically the „step-up" program can be prefered, that starts with lifestyle modifications and antacids. If those methods fail, histamine-2 receptor antagonists and proton pump inhibitors are tried. The treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy requires special attention because the safety of both mother and child is of pivotal importance. Initiation of these medications must be undertaken after a careful discussion of risks and benefits with patients.***

Key words: ***pregnancy, reflux disease, progesterone, „step up" strategy***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *117–125.*

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) terhességben gyakori. A terhesség alatt bekövetkező élettani változások a zsigeri anatómiai viszonyok megváltoztatása mellett az emésztőrendszer működésére – elsősorban a motilitásra, lényegesen kevésbé a szekrécióra és a felszívódásra – is hatással vannak, ezáltal szerteágazó tüneteket okozhatnak (*1. táblázat*).[1]

Ezek a változások nemcsak tüneteket okoznak, hanem a gyógyszerek felszívódását, kinetikáját, eloszlását, metabolizmusát és kiválasztását is befolyásolják (*2. táblázat*).[8, 9]

A várandósság alatt alkalmazott bármilyen gyógyszeres kezelésről fontos ismernünk annak lehetséges magzatkárosító kockázatát is. A súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek gyakorisága átlagosan 1–3%. Ezek közel feléért valamilyen környezeti és/vagy gyógyszerhatás tehető felelőssé. E tekintetben kritikusnak számít a várandósság alatt az utolsó menstruációt követő 31–71. nap közötti periódus, az organogenezis időszaka. A káros gyógyszerhatások a legnagyobb eséllyel ebben a magzati periódusban okozhatnak súlyos rendellenességeket. Az ezt megelőző, ún. preimplantációs időszakban (a fogantatástól számított 2 héten belül) a gyógyszerhatásokra a „minden vagy semmi" elve jellemző – a káros hatás vagy nagy gyógyszeradag eredményeként a magzat meghal,

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 118

1. táblázat. A várandósság alatt bekövetkező emésztőrendszeri változások/tünetek

- Az emésztőrendszeri motilitás lassulása
  - obstipáció, korai teltségérzés
- Az alsó nyelőcső-záróizom (lower esophageal sphincter, LES) ellazulása
  - gastrooesophagealis reflux (GERD)
- Humán choriogonadotropin hatása
  - hányinger/hányás
- Máj/epehólyag működésének megváltozása
  - epepangás, koleszterintelítődés (kőképződés)
  - a koagulációs faktorok szintézisének megváltozása
  - a kötőfehérjék emelkedett szintje (pajzsmirigy, szteroidhormonok, D-vitamin)

2. táblázat. A várandósság alatt bekövetkező élettani változások lehetséges hatásai a gyógyszeres kezelésre

- A testsúly és testzsír változása – hatással lehet a gyógyszerek kinetikájára, metabolizmusára
- A lassult gyomorürülés/emésztőrendszeri motilitás következtében kifejezettebb a gyógyszerek hozzáférhetősége, fokozottabb mértékű lehet a felszívódás
- Az extracelluláris tér és a szervezet folyadéktartalmának növekedése megváltoztathatja a vízoldékony gyógyszerek kinetikáját
- Az albuminkoncentráció és a fehérjékhez való kötődés mértékének csökkenése miatt növekedhet a hozzáférhető gyógyszermennyiség
- A megnövekedett szívkapacitás (a megnövekedett verőtérfogat és szívfrekvencia miatt) a gyógyszerek eloszlását és metabolizmusát befolyásolhatja
- Megváltozhat egyes készítmények májbeli metabolizációja, gyógyszerkölcsönhatások jelentkezhetnek
- Fokozódik a máj és a vese vérellátása, növekedik a glomerularis filtrációs ráta, így gyorsabb lehet a gyógyszerek kiválasztódása

vagy a gyógyszer hatástalan a magzatra, így az minden károsodás nélkül tovább él. A fötális időszakban (a terhesség 9–40. hete) a gyógyszerek károsító hatása többnyire funkcionális eltéréseket (pl. tanulási nehézség, viselkedési rendellenesség) okozhat. A gyógyszerek károsító hatásának létrejöttében a placentaris gyógyszeráthaladás, a szer kémiai tulajdonságai, molekulatömege, térbeli konfigurációja, zsíroldékonysága, féléletideje, mennyisége, a placenta vérátáramlása, a placenta kórfolyamatai is szerepet játszanak. A gyógyszerszedés szülést követően is károsító hatású lehet, az anyetejjel történő kiválasztódás útján.[1, 9, 12]

A GERD kialakulásának módja terhességben is többtényezős, a kórfolyamatban mechanikai és hormonális tényezők együttes szerepe vélhető. Elsődleges a LES nyomásának csökkenése – jelenlegi ismereteink szerint a várandósság kezdeti szakaszában csökken a záróizom fiziológiás, adaptív összehúzódási válasza a különböző serkentő hatásokra. Előrehaladottabb terhességi időszakokban a LES nyomásának csökkenését a jelentősen növekedő nemi hormon szintek okozzák – ebben a folyamatban a progeszteron hatása a döntő, valószínűleg ez eredményezi a simaizom ellazulását, a hatás létrejöttéhez azonban az ösztrogén is szükséges. A záróizom nyomása a terhesség folyamán mindvégig kisebb – legkisebb a terhesség 36. hetében –, majd szülést követően normálissá válik. A várandósság alatt a refluxellenes gát épsége is károsodhat. Ismert tény, hogy a 7-8. terhességi hónapban a várandós nők 15–20%-ában rekeszsérv alakulhat ki, ami kedvez a refluxtünetek jelentkezésének. A felső emésztőrendszer motilitási zavarának is szerepe lehet a tünetképzésben. A kórfolyamatban a megnövekedett hasüregi nyomásnak másodlagos jelentőséget tulajdonítanak.[20] A kóroki tényezőket és jelentőségüket a *3. táblázat* tartalmazza.

GERD tünetei a várandósok közel felében jelentkezhetnek, 25%-ukban akár naponta. Az első tünetek leggyakrabban az első trimeszter végén, a második elején mutatkoznak. Az új tünetek kialakulásának incidenciája a várandósság egyes trimesztereiben közel azonos, a tünetek gyakorisága és súlyossága a terhesség folyamán fokozódik (első trimeszterben 22%, másodikban 39%, a harmadikban 72%). A refluxtünetek jelentkezését előjelezheti a várandósság előtt is fennálló reflux, a gesztációs idő, illetve a terhességek száma. A korábbi terhességek során kialakuló reflux a nyelőcső érzékenyítése által, központi szenzitizáció útján eredményezhet újabb terhességek kapcsán is refluxtü-

3. táblázat. A várandósság alatt jelentkező GERD kóroki tényezői és jelentőségük

Kóroki tényező	Jelentőség
Csökkent LES nyomás	+++
– A progeszteron- és ösztrogénszint növekedése	+++
– Csökkent a LES kontraktilis válasza gyógyszeres serkentő hatásokra	++
– A LES hasüri szegmensének csökkenése	+
Mechanikai hatás/a refluxellenes védőgát károsodása	+
Nyelőcső-/gyomormotilitási zavarok	+/–
Megnövekedett hasüregi nyomás	–

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 119

neteket. Epidemiológiai adatok szerint a várandósság előtti testtömegindex (BMI), a terhesség során bekövetkező testsúlynövekedés vagy a rassz nem kórjósló a terhesség alatt jelentkező refluxra.[1, 2, 15, 20]

A betegség tünetei nem különböznek az átlagos népességben jelentkező panaszoktól. *Típusos* a mellkaségés és a savas visszaáramlás; kérdőíves felmérés szerint a fekvő helyzet és az étkezés a terhesek 82%-ában fokozta a mellkaségést. Éjszakai tünetek a nők 51%-ában jelentkezhetnek.

Atípusos tünetek – dysphagia, globuszérzés, nem szív eredetű mellkasi fájdalom, dyspepsia, hasi fájdalom, hányás, böfögés, csuklás – is jelentkezhetnek. *Extraoesophagealis* panaszok – rekedtség, torokfájás, sinusitis, száraz köhögés, laryngitis, fogeróziók, nem atópiás asthma, visszatérő aspiráció, fokozott nyáltermelés – ritkák. A tüneteket és jelentkezésük gyakoriságát a *4. táblázat* tartalmazza egy felmérés adatai szerint.[14]

Bár a tünetek többnyire enyhék/közepesen súlyosak és a szülést követően sok esetben megszűnnek, a terhesség alatt rontják a betegek életminőségét – kérdőíves felmérés adatai alapján alvászavart, a vitalitás csökkenését, csökkent szociális és érzelmi funkcionalitást, az étkezési szokások befolyásolását közölték. A felmérésben a terhes nők kevesebb mint egyharmada folytatott gyógyszeres kezelést (leggyakrabban antacidákkal), a súlyosabb refluxpanaszokat említő várandósok többsége nem részesült gyógyszeres kezelésben. A betegség életminőséget befolyásoló hatását ismerve a gyógyszeres kezelés gyakorlatának változtatása indokolt.[14]

A kórkép a pontos tünetelemzéssel megbízhatóan kórismézhető. Invazív vizsgálatok, manometria vagy 24 órás pH-mérés – bár biztonságosan elvégezhetőek – ritkán szükségesek. A radiológiai vizsgálatokat kerülni kell potenciális magzatkárosító hatásuk miatt. Konzervatív kezelésnek ellenálló betegségformákban vagy szövődmények esetében (lényeges vagy folyamatos emésztőrendszeri vérzés, súlyos, kezeléssel nem befolyásolható hányinger/hányás, hasi fájdalom, illetve dysphagia/odynophagia) a gasztroszkópia elvégzése indokolt lehet. A megfelelő javallat mellett a vizsgálat elvégzésének lehetőség szerint a 2. trimeszter idejére való időzítését javasolják. Az 1. trimeszterben az organogenézis miatt fokozottabb a magzatkárosító kockázat, a 3. trimeszterben a koraszülés lehetősége fokozottabb. A vizsgálati idő minimalizálása indokolt. Mivel az anyai hypoxia és hypotonia magzatkárosító lehet, a vizsgálat során az anyai vérnyomás és oxigenizáció ellenőrzése szükséges. A szedáció céljából alkalmazott szer megválasztása fontos; klinikai tapasztalatok szerint ezek az első trimeszter után, megfelelő kürültekintéssel adagolhatóak, lehetőleg minél kisebb adagban, az egyes szerek biztonságosságának ismeretében. A túlzott szedációt hipoventiláció vagy hypotonia előidézése miatt kerülni kell. A magzati szívhangok ellenőrzése javasolt a szedáció előtt és után is. A vizsgálat alatt a várandós nő testhelyzete is fontos – a megnagyobbodott méh okozta aorta- vagy vena cava inferior összenyomás hosszasabb háton fekvéskor csökkentheti a méh véráramlását, elősegítve a magzati hypoxiát. A vagus mediált bronchospasmus, az endoszkóp helyi hatása a gége területén, és a vizsgálat alatt bekövetkező aspiráció fokozhatják a hypoxia kockázatát a gasztroszkópia során. Terápiás beavatkozások szükségessége esetén az endoszkópia viszonylag biztonságos választási lehetőséget jelent a radiológiai vagy sebészi beavatkozásokkal szemben.[1] Felmérések adatai szerint a vizsgálat biztonságos, nem jár anyai szövődménnyel, sem lényeges veleszületett fejlődési rendellenességgel. Endoszkópos vizsgálat tervezésekor/végzésekor javasolt, hogy nőgyógyász elérhető legyen.[6, 19]

Kezelés

A várandósság alatt jelentkező GERD optimális kezelése kihívást jelenthet. Minden diagnosztikus és kezelési lépés tervezése körültekintést igényel, szem előtt tartva az anya és a magzat biztonságát. Minden esetben egyénileg szükséges mérlegelnünk a betegség, illetve a tervezett vizsgálatok kockázatát és a kezelés biztonsá-

4. táblázat. Terhesség alatt jelentkező refluxtünetek és gyakoriságuk (%)
(Malfertheiner FS és mtsai adatai)

Tünet	Nem volt	<1/hét	>1/hét	2-3×/hét	4-5×/hét	Naponta
Savas szájíz	36,8	3,9	17,1	21,1	7,9	13,2
Mellkaségés	36,8	3,9	7,9	19,7	10,5	21,1
Mellkasi fájdalom	73,3	9,2	2,6	6,6	2,6	5,3
Epigastrialis égés	53,9	11,8	5,3	13,2	5,3	10,5
Epigastrialis fájdalom	78,9	13,2	2,6	5,3	0,0	0,0
Regurgitáció	26,3	10,5	11,8	26,3	13,2	11,8

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 120

gosságát, valamint a kezelés előnyeit és az annak elmaradása okozta hátrányokat. Gyógyszeres kezelés szükségessége esetén a megfelelő hatékonyság mellett a legkisebb magzatkárosító kockázattal járó készítmények választása az elsődleges szempont. A GERD kezelését várandósságban a „felépítő" stratégia szerint vezethetjük: kezdetben életviteli és diétás tanácsok javasolhatóak, ezek az enyhe tünetek mérséklésére elégségesek lehetnek. Ilyen étkezési tanácsok a gyakori, kisebb étkezés, a zsírszegény táplálkozás, a késő esti (lefekvés előtt 3 órával) étkezés kerülése, a tünetképző élelmek (citrusfélék, paradicsom, kávé, csokoládé, szénsavas italok) kerülése, az alkohol, dohányzás elhagyása. Az ágy feji részének 10–15 cm-rel való megemelése, a bal oldalfekvés, valamint a tünetképző gyógyszerek (antikolinerg szerek, szedatívumok, antipszichotikumok, antidepresszánsok, theophyllin, prosztaglandinok, Ca-csatorna-blokkolók) kerülése szintén javasolható. Ezek átlagosan a várandós nők negyedében csökkenthetik a tüneteket.[11]

Ha gyógyszeres kezelés is szükséges, az egyes készítmények potenciális magzatkárosító kockázatát ismernünk, és minden esetben a várandós nőkkel részletesen ismertetnünk kell. Mivel terhességben véletlen besorolású ellenőrzött vizsgálatok etikai és jogi szempontok miatt nem végezhetők, az egyes gyógyszerek hatékonyságáról többnyire csak esettanulmányok, retrospektív adatok és szakértői vélemények állnak rendelkezésre. A gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatban az amerikai Food and Drug Administration (FDA) besorolása az iránymutató, amit a szisztémás felszívódás, az állatkísérletes és emberi teratogenitási adatok figyelembevételével állítottak össze. A savgátló készítmények a B (állatkísérletben nem jár magzatkárosító kockázattal, a rendelkezésre álló humán adatok elégtelenek/állatkísérletekben van károsító kockázat, ezt azonban a humán adatok nem támasztják alá) és C csoportba (állatkísérletben magzatkárosító kockázata van, a humán adatok nem megfelelőek/hiányoznak vagy nincs elégséges állat/humán adat) tartoznak.[11]

Antacidák

A várandósság alatt jelentkező mellkaségés és savas visszaáramlás mérséklésére gyakran (a várandós nők 30–50%-a által) használt, biztonságosnak tartott, gyorsan ható, hatékony (80%-os tünetkontroll) készítmények. Gyomorsav-semlegesítő hatásuk mellett az epesavak megkötése révén is védik a gyomornyálkahártyát. Ezeket állatkísérletekben nem találták teratogénnek.

A szokásos adagban alkalmazott aluminium-, magnézium- és kalciumalapú készítmények biztonságosak. Szakértők véleménye alapján elsőként a kalciumtartalmú készítmények választandóak biztonságosságuk, hatékonyságuk és azon additív kedvező hatásuk miatt, hogy a kalciumbevitel a praeeclampsia megelőzését is szolgálja (terhességben napi 1200 mg Ca bevitele javasolt).[20] Mellékhatás nagy adagok esetében jelentkezhet (legismertebb a kalcium-karbonát okozta tej-alkáli szindróma, amit hypercalcaemia, vesekárosodás, metabolikus alkalózis és obstipáció jellemez). Korábbi vélemények szerint a kalciumbevitel fokozhatja a vesekőképződés lehetőségét, a nagyobb kalciumadagok azonban csökkentik az oxalát vesén történő kiválasztódását, ami csökkenti ezt a kockázatot.

A magnéziumtartalmú antacidák a harmadik trimeszter kivételével (ekkor tocolyticusak lehetnek) biztonságosak. Az alginátok által tartalmazott magnézium-triszilikát lehetséges, ritka mellékhatása a magzati vesekő, hypotonia, légzési nehezítettség, szív- és érrendszeri károsodás.

A nagy adagban fogyasztott nátrium-bikarbonát-tartalmú készítmények folyadék-visszatartást és metabolikus alkalózist okozhatnak.

Az aluminiumalapú antacidák leggyakoribb mellékhatása a székrekedés. Nagyobb dózisok hosszas adásakor potenciális magzati neurotoxicitas, encephalopathia, anaemia, osteodystrophia, myopathia, a foszfát megkötése okozta malabsorptio és osteomalacia miatt nem elsőként választandó szerek.[1, 11, 12, 22] Az antacidák nem koncentrálódnak az anyatejben, így a szoptatás alatt is biztonságosan adhatók.[12]

Az alginátok a gyomortartalom felszínén erős réteget képezve elsősorban fizikai úton akadályozzák meg a gyomortartalom nyelőcsőbe történő visszaáramlását. Terhességben való alkalmazásukról kevés adat ismert. Tudva azonban, hogy nem szívódnak fel, vélhetően biztonságosak, hatékonyságukat terhességben az antacidákéval egyenlőnek tartják.[1, 11, 12, 22]

Bevonószer adagolása a terhességben jelentkező refluxpanaszok mérséklésére ritkán szükséges. A szukralfát szulfatált diszacharid aluminium sója; a nyálkahártya védelmét a pepszinaktivitás gátlása, a helyi prosztaglandinszintézis fokozása és az epesav megkötése révén biztosítja. Mivel nem szívódik fel, kedvező mellékhatás-profilú szer. A potenciális fötotoxikus hatás az aluminiumtartalom miatt lehetséges (minden gramm készítmény 207 mg alumíniumot tartalmaz). Állatkísérletekben – az emberben alkalmazott dózis 50-szeresét adagolva) nem találták teratogénnek. Humán adatok korlátozottan állnak rendelkezésre – 66 várandós nő bevonásával készült olasz tanulmányban napi 3×1 g szukralfát az életviteli tanácsokkal összehasonlítva kedvezőbb tünetkontrollt (mellkaségés: 90% vs. 43%, regurgitáció: 83% vs. 27%) eredményezett egy hónap elteltével. Anyai mellékhatást vagy teratogenitást nem észleltek; biztonságosságát elfogadhatónak tartják. Az FDA szerint B besorolású készítmény. Minimálisan választódik ki az anyatejben – biztonságosnak tartott készítmény a szoptatás időszaka alatt is.[12]

A prokinetikumok elsősorban a terhességben jelentkező hányinger és hányás mérséklésére javasolhatóak. Antidopaminerg hatásuk révén növelik a LES nyomását, segítik a nyelőcsőclearence-t és a gyomorürülést is – ezen hatások kedvezőek a refluxtünetek befolyásolására is.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:35 Page 121

Állatkísérletekben a metoclopramid nagyobb, az emberben alkalmazottnak 12–250-szeres adagjai nem voltak teratogének. Humán vizsgálatokban veleszületett fejlődési rendellenesség vagy magzati károsodás nem jelentkezett. Leggyakoribb mellékhatásai neurológiai jellegűek: szédülés, dystonia, akathisia. Biztonságosságát tekintve FDA B csoportú.

A tegaserodról kevés emberi adat ismert, biztonságosságát (bár FDA B besorolású) még vizsgálják, ezért jelenleg nem javasolható terhesekben jelentkező GERD kezelésére.[12]

Hisztamin-2-receptor-antagonisták (H_2RA)

Az életviteli változtatásokra, illetve antacidkezelésre nem reagáló GERD esetekben javasolható készítmények terhességben. A gyakorlatban elérhető négy készítmény mindegyike FDA B besorolású.[12]

A cimetidin állatkísérletekben gyenge antiandrogén hatású volt – humán vizsgálatokban ezt nem észlelték. A hatékonyságát bizonyító amerikai felmérések egyikében 460 újszülöttben a súlyosabb fejlődési rendellenességek gyakoriságát 4,3% -nak találták, ami a kontroll csoportban is hasonló arányú volt.[13] Svéd tanulmányban 553 újszülöttet szülő 547 várandós nő adatát vizsgálva 3,1%-ban tapasztaltak veleszületett fejlődési rendellenességeket a H_2RA-kezelést folytató terheseknél. A kontroll csoporthoz képest (3,9%) nem volt lényeges a különbség. Európai adatok szerint a H_2RA a relatív kockázatot nem fokozza lényegesen (relatív kockázat: 1,3) a kontroll csoporthoz képest 333, a terhesség során H_2RA-kezelést folytató anya esetében.[13]

A ranitidinről kettős vak, placebóval ellenőrzött tanulmány adatai is ismertek. Larson és mtsai által közölt tanulmány szerint napi 2×150 mg adagban jobb tünetkontrollt biztosított a placebóhoz képest (55,6% vs. 44,2%), ugyanakkor nem volt a terhességre vonatkozó lényeges mellékhatása.[10] Amerikai felmérésben 560 újszülött esetében a veleszületett fejlődési rendellenességek gyakoriságát cimetidin szedése után 4,3%-nak, ranitidin után 4,5%-nak, a kontrollcsoportban 4,3%-nak találták.[13] Kevesebb adat ismert a famotidinről és nizatidinről. Amerikai retrospektív adatok szerint a terhesség első trimeszterében adott H_2RA készítmények (460 cimetidin, 516 ranitidin és 33 famotidin hatásnak kitett újszülött esetében) nem fokozták a fejlődési rendellenességek kockázatát. A famotidint nem tartják fötotoxikusnak vagy teratogén hatásúnak. A nizatidin állatkísérletekben, az emberben alkalmazotthoz képest 300-szoros adagban vetélést, fejlődési rendellenességet, kisebb születési súlyt, kevesebb élveszületést okozott. Bár a kevés humán adat alapján a veleszületett eltérések nem jelentkeztek gyakrabban, jelenleg a nizatidin nem a választandó H_2RA készítmény.[1, 11, 12, 13]

A biztonságosságot bizonyító előre tervezett tanulmányban (a terhes nők 71%-a ranitidin-, 16%-a cimetidin-, 8%-a famotidin-, 5%-a nizatidinkezelést folytatott) a H_2RA készítmények az élveszülés, spontán vagy elektív vetélés, születéskor a gesztációs kor, születési súly, súlyos fejlődési rendellenességek tekintetében nem növelték a kockázatot.[5]

Egy metaanalízisben (két prospektív és két retrospektív tanulmány adatait összegezve) 2398 H_2RA-kezelést folytató várandós nő adatait hasonlították össze 119 892 kontroll adataival. A koraszülés tekintetében (2421 vs. 119 072) az OR 1,17 volt. A veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatát sem növelte a terhesség alatti H_2RA-kezelés (OR: 1,14) (*5. táblázat*). Másodlagos elemzésben nem növekedett a kockázat a spontán vetélések (OR: 0,62), koraszülés (OR: 1,17) vagy kis születési súly (OR: 0,28) vonatkozásában.[5]

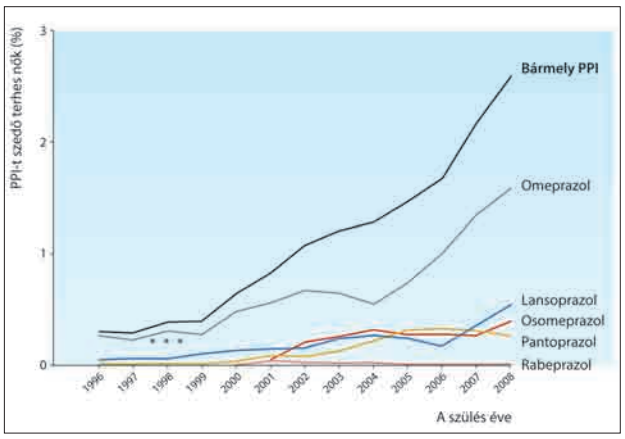
Protonpumpagátlók (PPI)

Bár a leghatékonyabb savgátló készítmények, a várandósok számára a PPI-kezelésről a korábbi ajánlások konzervatívak. Nagy esetszámú tanulmányok adatai szerint az utóbbi évekig ritkán, a várandósok <1%-ában alkalmazták (*1. ábra*). Elsősorban a közepesen súlyos/súlyos vagy gyakori refluxtünetek mérséklésére javasolhatóak, azoknak, akik a korábban javasolt gyógyszeres kezelésre nem reagálnak.[3, 18]

5. táblázat. A veleszületett fejlődési rendellenességek incidenciája H_2RA-kezelést folytató várandós nők gyerekeinél (Gill SK és mtsai adatai szerint)

Tanulmány	Kezelt/ esetszám	Kezelt/ kontroll	Fejlődési rendellenességek	OR
Magee	3/142	5/143		0,60
Ruigomez	31/555	64/1547		1,37
Gabris	13/553	44/1390		0,74
Matok	65/1148	5586/116 812		1,20
Összes	**2398**	**119 892**		**1,14**
			0,1 0,2 0,5 1 2 5 10	

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 122



1. ábra. A protonpumpagátló készítmények alkalmazásának gyakorisága terhességben (Pasternak és mtsai adatai)

A klinikai gyakorlatba elsőként bevezetett omeprazol állatkísérletekben (a humán dózis 172-szeres, illetve 35–345-szörös adagja) fötotoxikus volt. Nem bizonyult teratogénnek, de korai humán felmérésekben 12 különböző születési rendellenességet közöltek, emiatt a készítmény FDA C besorolást kapott.[1, 12] Ezt követően számos esettanulmány és felmérés vizsgálta az omeprazol biztonságosságát, és bár ezek során nem észlelték a veleszületett fejlődési rendellenességek gyakoribb előfordulását, az FDA nem módosította a besorolást.[5, 11, 13] A készítmény biztonságosságát vizsgáló korai, 2236 várandós nő adatát feldolgozó tanulmányban a fejlődési rendellenességek relatív kockázata tekintetésben nem találtak különbséget az egyes készítmények között (cimetidin RR: 1,3, ranitidin RR: 1,5, omeprazol RR: 0,9).[21]

Egy 955 újszülöttet vizsgáló (863 várandós nő az első, 131 a harmadik trimeszterben, 39 nő a korai és késői fázisban is folytatott gyógyszeres kezelést) tanulmányban a szerzők azt találták, hogy az omeprazolkezelés sem a korai (OR: 0,82), sem a késői terhességi időszakban nem okoz lényegesen több fejlődési rendellenességet.[7]

Más felmérésben 295 várandós nő esetében (közülük 233 az első trimeszterben folytatott omeprazolkezelést) a lényeges veleszületett fejlődési rendellenességek gyakorisága 3,6% volt (a kontroll csoportban 3,8%).[4]

A veleszületett rendellenességek gyakoriságát PPI-kezelést folytató terhes nőkben metaanalízis is felmérte. 5 tanulmány bevonásával 593 gyermek adatait elemezték (ezek közül 534 esetben omeprazolkezelést kapott a terhes nő). A relatív kockázatot a PPI-kezelés során 1,18-nak, omeprazol esetében 1,05-nek találták. A lényeges rendellenességek 2,8%-os gyakorisága sem tért el a népességi átlagostól. Azt a következtetést vonták le, hogy a terhesség első trimeszterében folytatott PPI- – és elsősorban omeprazol- – kezelés nem jár fokozott magzatkárosító kockázattal. Az omeprazol biztonságosságát vizsgáló tanulmányok adatait a *6. táblázat* foglalja össze.[17]

A lansoprazol az FDA szerint B csoportba sorolt készítmény. Állatkísérletben (humán dózisok 40-szerese) nem magzatkárosító. Korai, kis esetszámú felmérésben[16] a fejlődési rendellenességek relatív kockázata 1,6, a kis születési súlyt vizsgálva 1,8 volt. A 62 lansoprazolkezelést folytató várandós nő esetében a veleszületett eltérések gyakorisága 3,9% volt (kontroll: 3,8%). A lehetséges kockázatnövekedés miatt nem az optimális PPI készítmény; egyéb savgátló kezelés javasolt.[4, 12]

A pantoprazol szintén FDA B besorolású készítmény. A multicentrikus prospektív tanulmányban 53 várandós nő folytatott pantoprazolkezelést. A fejlődési rendellenességek gyakoriságát ebben a csoportban 2,1%-nak találták (kontroll 3,8%).[4]

Az újabb generációs PPI-k (rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol) állatkísérletekben biztonságosnak mutatkoztak, de a humán adatok igen korlátozott számúak. Elsősorban a szülés során esetlegesen jelentkező aspiráció megelőzésében javasolhatóak.[11]

Egy másik tanulmány PPI-kezelést folytató és kontroll csoportban hasonlította össze a fejlődési rendellenességek gyakoriságát. A vizsgálat ideje alatt 114 960 szülésből 1186 esetben folytatott a várandós nő PPI-kezelést az első trimeszterben (955 esetben omeprazol, több mint 200 nő lansoprazol, néhány esetben pantoprazol). A PPI-kezelés nem növelte a kockázatot (OR:

6. táblázat. A veleszületett fejlődési rendellenességek kockázata omeprazolkezelést folytató várandósok gyerekeinél (Nikfar és mtsai összefoglaló adatai szerint)

Tanulmány	Kezelt/ esetszám	Kontroll/ esetszám	Relatív kockázat	Relatív kockázat
Lalkin	4/78	3/98		1,68
Kallen	8/262	8/255		0,97
Ruigomez	5/139	64/1575		0,89
Moretti	2/55	2/75		1,36
Összes	**19/534**	**77/2003**		**1,05**
			0,01 0,1 1 10 100	

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 123

1,06). A harmadik trimeszterben folytatott gyógyszeres kezelés sem fokozta a perinatalis halálozást, a koraszülés gyakoriságát, nem okozott alacsony születési súlyt vagy alacsony APGAR-értéket. Arra következtettek, hogy az intrauterin PPI-hatás nem növeli a fejlődési rendellenességek gyakoriságát, a perinatalis morbiditást és halálozást sem.[15]

A tanulmányban 2751 (2,5%) magzatban észleltek szív- és érrendszeri rendellenességet; ezek közül 34 esetben folytattak a várandós nők PPI-kezelést. Az első trimszterben alkalmazott savgátló kezelés nem növelte ezen rendellenességek kockázatát (OR: 0,98). A szívfejlődési rendellenességek (Fallot-tetralógia, pitvari sövény defektus, pitvari sövény defektus, a pulmonalis billentyű veleszületett elzáródása, az aortabillentyű veleszületett elégtelensége, veleszületett mitralis billentyű szűkület, veleszületett mitralis billentyű elégtelenség, congenitalis tricuspidalis billentyű elégtelenség) egyenkénti elemzése során sem találtak kapcsolatot az első trimeszterben folytatott PPI-kezeléssel.

Egy másik felmérésben az elsődleges cél az omeprazol, a lansoprazol és a pantoprazol okozta lényeges fejlődési rendellenességek prospektív felmérése volt. Másodlagos végpont az élveszületések arányának, a vetélések, a terhességmegszakítások, a koraszülések, a magzatelhalás és az ectopiás terhességek gyakoriságának, a születéskori gesztációs idő és a születési súly felmérése volt. A többközpontú, tervezett, ellenőrzött tanulmány (1992 és 2001 között vezetve) 410 PPI-kezelést folytató várandós nő adatát elemezte (295 omeprazol, 62 lansoprazol, 53 pantoprazol). A terhesek többsége (86,9%, 91,7%, illetve 92,2%) a kezelést az első trimeszterben folytatta átlagosan 20 mg, 30 mg, illetőleg 40 mg dózisban. A kontroll csoport 868 várandós nő adatát tartalmazta. A súlyos fejlődési rendellenességek kockázata nem növekedett (RR: 0,95, 1,04, illetve 0,55) az első trimeszterben folytatott kezelés során sem. A kontroll csoporthoz képest nem volt eltérés a születéskori gesztációs idő, a koraszülés, a vetélések, az ectopiás terhességek arányában sem. Azt a következtetést vonták le, hogy a PPI készítmények nem járnak lényeges magzatkárosító kockázattal. Napjainkra a legtöbb humán adat az omeprazol biztonságosságáról ismert.[4]

Az eddigi legnagyobb esetszámú vizsgálat[18] (1996 és 2008 között) a súlyos fejlődési rendellenességek gyakoriságát vizsgálta PPI-kezelés hatására a szülést követő 1 éven keresztül. A felmérés időszaka alatt 840 968 élveszülésből 5082 várandós nő folytatott a terhesség előtti 4 hét és az első trimeszter közötti időszakban PPI-kezelést. Összességében 174 esetben jelentkezett súlyos születési károsodás a PPI csoportban (3,4%), a kontroll csoportban ez 21 811 (2,6%) volt; OR: 1,23. Az első trimeszterben 3651 PPI-kezelést folytató nő szülésekor 118 rendellenesség jelentkezett (3,2%), a kontroll csoportban 837 317 szülésből 21 867 esetben (2,6%) – az OR: 1,10. A másodlagos, az egyes PPI szerekre vonatkoztatott elemzésekben azt találták, hogy ezek egyike sem növeli a kockázatot. Következtetésként a PPI készítményeket biztonságosnak találták a terhesség első trimeszterében alkalmazva. A PPI szerek közül a lansoprazol a fogantatást megelőző 4 hétben alkalmazva kismértékben, de nem szignifikánsan növelte a fejlődési rendellenességek kockázatát (OR: 1,39) – oka nem ismert. A rabeprazol biztonságosságáról kevés adat ismert. Az adatokat az egyes szervrendszerekre bontva is elemezték (idegrendszer, szem, fül-orr-gége, szív és érrendszer, légzőrendszer, orofacialis hasadék, emésztőrendszer, hasfal, vese és húgyutak, nemi szervek, végtagok, mozgásszervek) – és nem találtak fokozott kockázatot a PPI-kezelést folytató csoportban (a terhességet megelőző 4 hétben folytatott kezelés kissé növelte a szív és a húgyutak rendellenességének gyakoriságát). Az adatokat az FDA C besorolású omeprazolra vonatkoztatva nem találtak kockázatnövekedést. A tíz leggyakoribb súlyos születési rendellenesség és a PPI-kezelés között nem találtak összefüggést; az omeprazol ebben az elemzésben is biztonságosnak mutatkozott. A fejlődési rendellenességek kialakulására legnagyobb kockázatot jelentő 3–8. hét közötti időtartamban sem mutatkozott több fejlődési rendellenesség. Az adatokat úgy értékelték, hogy a terhesség első trimeszterében folytatott PPI-kezelés – ezen belül az omeprazol is – biztonságosságát illetően megnyugtató (*7. táblázat*).[8]

A terhességben jelentkező GERD esetén alkalmazható szerek biztonságosságára vonatkozó adatokat a *8. táblázat* foglalja össze.

Savcsökkentő kezelés a szoptatás időszaka alatt

A GERD tünetei szülést követően többnyire megszűnnek. Az esetek kis részében – elsősorban a terhességet megelőzően is fennálló refluxpanaszok esetén – azonban a szülés után is jelentkező panaszok miatt szükségessé válhat a savgátló kezelés. Mivel a savgátló készítmények többsége kiválasztódik az anyatejjel, elvileg károsíthatják az újszülötteket. A magnézium-hidroxid- és az aluminiumalapú antacidák nem választódnak ki, így biztonságosak a szoptatás ideje alatt. Sem a szukralfát, sem az alginátok biztonságosságát nem vizsgálták szoptató nőkben, de mivel korlátozott a felszívódásuk, vélhetően nem választódnak ki nagy mennyiségben az anyatejben. Minden H_2RA kiválasztódik az anyatejben – a ranitidin és a cimetidin az anyai szérumszint többszörösét (4–7-szeresét) is elérheti. A famotidin <2-szeres, a nizatidin kisebb mértékben jelenik meg. A szoptatás alatt a ranitidin és a famotidin biztonságos, a kisebb mértékű anyateji koncentrálódás miatt az utóbbi az elsőként választandó. Az igen kis mértékben (0,1%) kiválasztódó nizatidin állatkísérletekben a növekedést befolyásolta. A H_2RA készítmények – a nizatidin kivételével – jól alkalmazhatók, hatékonyak és biztonságosak ebben a periódusban is.

A protonpumpagátlók kis molekulatömegük miatt az anyatejben kiválasztódnak. A szoptató nők PPI-ke-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 124

7. táblázat. A PPI szerek biztonságossága a terhesség egyes trimesztereiben – a kezelés nem növeli lényegesen a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatát (Pasternak és mtsai adatai szerint)

Nem kezelt	Élveszülések (szám) 837 317	Rendellenesség [szám (%)] 21 867 (2,6%)			
1. trimeszterben kezelt			**OR**	**2. és 3. trimszeterben kezelt rendellenességek (%)**	**OR**
Bármely PPI	3651	118 (3,2%)	1,39	149 (3,1%)	1,09
Omeprazol	1800	52 (2,9%)	1,06	108 (2,9%)	1,04
Pantoprazol	549	21 (3,8%)	1,09	13 (4,0%)	1,39
Lansoprazol	794	28 (3,5%)	1,91	19 (4,6%)	1,55
Lansoprazol	42	3 (7,1%)	1,97	1 (1,11%)	3,27
Esomeprazol	668	23 (3,4%)	1,35	11 (2,8%)	0,92

Nem kezeltek körében összes élveszülések száma: 837 317; összes rendellenességek száma: 21 867 (2,6%)

8. táblázat. A savcsökkentő szerek FDA által meghatározott biztonságossága

Gyógyszer	FDA csoport	Megjegyzések
Antacidák	**Nincs besorolás**	
Ca-alapú		Elsőként választandó
Mg-alapú		Biztonságos (tocolyticus lehet)
Al-alapú		Magzati neurotoxicitás jelentkezhet
Alginátok		Magzati distresszt okozhat
Mg-trisziliká t		Nagy dózisban magzati toxicitás
Na-bikarbonát		Folyadékretenció és metabolikus acidózis
H_2RA		
Cimetidin	**B**	
Ranitidin	**B**	
Famotidin	**B**	
Nizatidin	**B**	
PPI		
Omeprazol	**C**	
Lansoprazol	**B**	
Rabeprazol	**B**	
Pantoprazol	**B**	
Esomeprazol	**B**	
Egyéb		
Szukralfát	**B**	
Metoclopramid	**B**	Hányinger/hányás eseteiben

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 125

zeléséről kevés adat ismert. Nem történt tervezett klinikai tanulmány vagy nagy esetszámú vizsgálat, ezért egyértelmű ajánlás a PPI-kezelés folytatásáról szoptatás alatt nem fogalmazható meg, illetve ez a gyógyszercsoport szoptató nőknek nem javasolható. A szülést követő periódusban az elsőként választandó készítmények az antacidák, amelyek nem koncentrálódnak az anyatejben, így biztonságosan alkalmazhatóak. Post partum PPI-kezelés igénye esetén a szoptatás felfüggesztése ajánlott.[1, 3, 11]

Irodalom

1. **Ali RA, Egan LJ:** Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; **21:** 793-806.
2. **Bor S, Kitapcioglu G, Dettmar P, Baxter T:** Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; **5:** 1035-1039.
3. **Christopher L:** The role of proton pump inhibitors in the treatment of heartburn during pregnancy. J Am Acad Nurse Pract 2005; **17:** 4-8.
4. **Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, De Santis M, Robert-Gnansia E, Valti E, Malm H, Ornoy A:** The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; **21:** 269-275.
5. **Gill SK, O'Brien L, Koren G:** The safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis. 2009; **54:** 1835-1838.
6. **Hass DJ:** Risks of Endoscopy in Special Populations: The Pregnant and the Elderly. Gastrointest Endosc 2007; **9:** 236-241.
7. **Kallen BA:** Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; **96:** 63–8.
8. **Keller J, Frederking D, Layer P:** The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; **5:** 430-443.
9. **Knoppert D:** Safety and efficacy of drugs in pregnancy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2011; **18:** e506-512.
10. **Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, Rayburn WF, Robinson MG:** Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet Gynecol 1997; **90:** 83-87.
11. **Madanick RD, Katz OP:** GERD and Pregnancy. Pract Gastroenterol 2006; **29:** 30-39.
12. **Mahadevan U, Kane S:** *American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy*. Gastroenterology 2006; **131:** 283-311.
13. **Mahadevan U:** Gastrointestinal medications in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; **21:** 849–877.
14. **Malfertheiner FS, Malfertheiner MV, Mönkemüller K, Röhl FW, Malfertheiner P, Costa SD:** Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey. Digestion 2009; **79:** 115-120.
15. **Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R:** The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. Dig Dis Sci 2012; **57:** 699-705.
16. **Nielsen GL, Sørensen HT, Thulstrup AM, Tage-Jensen U, Olesen C, Ekbom A:** The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1999; **13:** 1085-1089.
17. **Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G:** Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci: 2002; **47:** 1526-1529.
18. **Pasternak B, Hviid A:** Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med: 2010; **363:** 2114-2123.
19. **Qureshi WA, Rajan E, Adler DG, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, Zuckerman MJ, Hambrick RD, Fanelli RD, Baron T, Faigel DO; American Society for Gastrointestinal Endoscopy:** ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. Gastrointest Endosc 2005; **61:** 357-362.
20. **Ramu B, Mohan P, Rajasekaran MS, Jayanthi V:** Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. Indian J Gastroenterol 2011; **30:** 144-147.
21. **Ruigómez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA, Johansson S:** Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. Am J Epidemiol 1999; **150:** 476-481.
22. **Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, Kamm MA, Schölmerich J, Berstad A, Fried M, Chaussade S, Jewell D, Briggs A:** Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. Aliment Pharmacol Ther 2003; **18:** 291-301.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógászati Klinika
1088 Budapet, Szentkirályi u. 46.
E-mail: szhajni75@yahoo.com

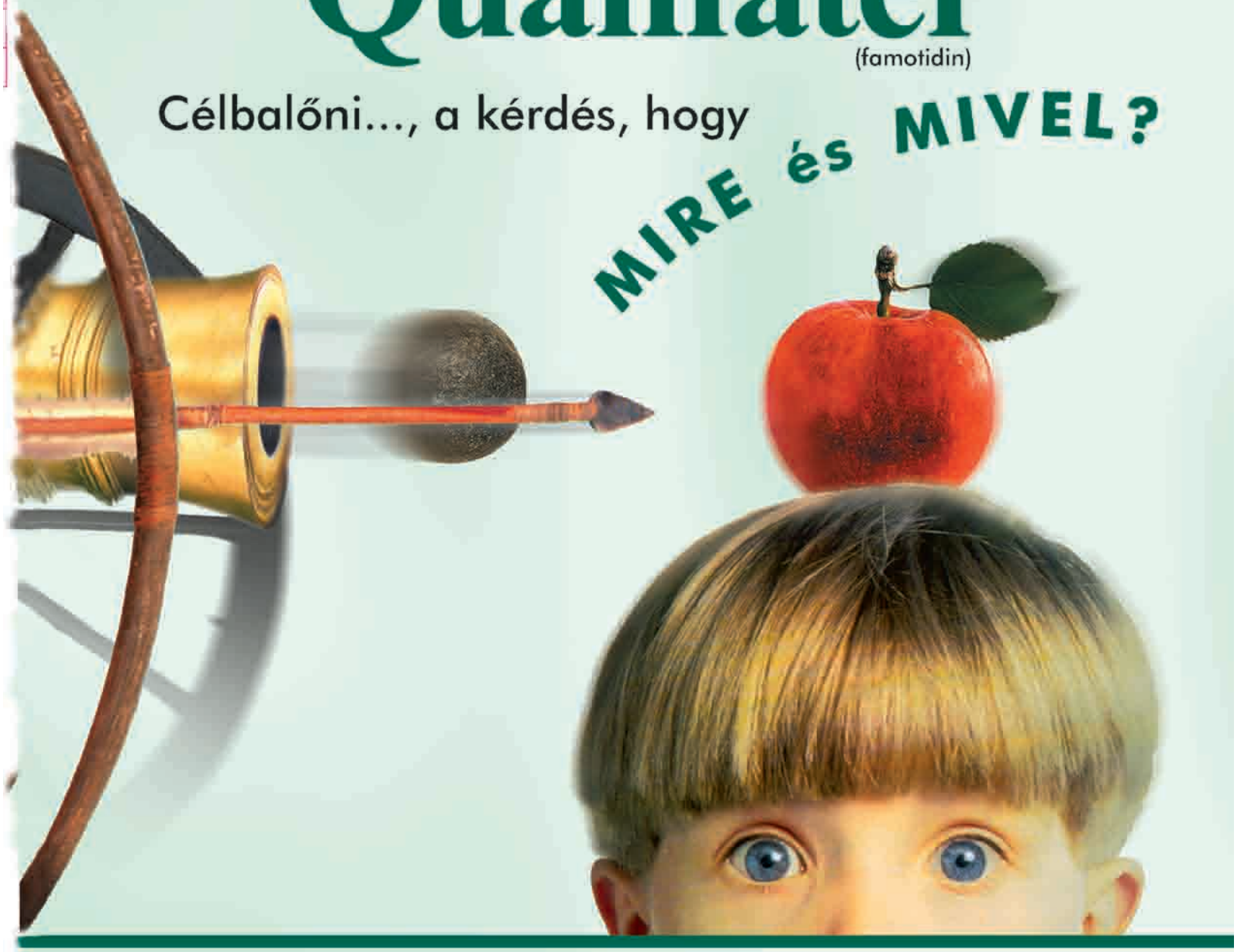
Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 126

Quamatel®

(famotidin)

Célbalőni..., a kérdés, hogy

MIRE és MIVEL?



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Központi Idegrendszeri Marketing Osztály: 431 4907 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

Quamatel 20 mg, illetve 40 mg filmtabletta. Hatóanyag: 20 mg, illetve 40 mg famotidin tablettánként. **ATC** A02BA03 **Terápiás javallatok:** Nyombélfekély, jóindulatú gyomorfekély, gastrooesophagealis reflux betegség, egyéb gyomorsav túltermeléssel járó megbetegedések (pl. Zollinger-Ellison szindróma), gyomor- bélrendszeri fekélyrecidíva megelőzése, általános anaesthesia esetén a savaspiráció (Mendelson szindróma) megelőzése. **Adagolás és alkalmazás** Nyombélfekély: 1x40 mg/nap vagy 2x20 mg/nap 4-8 hétig, jóindulatú gyomorfekély: 1x40 mg/nap 4-8 hétig, gastrooesophagealis reflux betegség: 2x20 mg/nap 6-12 hétig, amennyiben oesophagitis is fennáll 20-40 mg/nap 12 hétig, egyéb gyomorsav túltermeléssel járó megbetegedések (pl. Zollinger-Ellison szindróma): kezdetben 4x20 mg/nap, ezután az adagolást egyénileg kell beállítani, gyomor- bélrendszeri fekélyrecidíva megelőzése: 1x20 mg/nap, általános anaesthesia esetén a savaspiráció (Mendelson szindróma) megelőzése: 1x40 mg műtét előtt. **Ellenjavallatok** A készítmény hatóanyagával vagy bármely más segédanyagával szembeni túlérzékenység. Gyermekkor, terhesség és szoptatás (elegendő klinikai tapasztalat hiányában). **Különleges betegcsoportok** *Vesekárosodás:* Mivel a famotidin elsődlegesen a vesén keresztül választódik ki, ezért súlyos vesekárosodásban csak óvatossággal adható. *Májkárosodás:* Fokozott elővigyázatossággal, az adag csökkentésével alkalmazható. *Idős emberek:* Nem szükséges a Quamatel filmtabletta adagolását az életkor függvényében módosítani. **Mellékhatások** (Ritka) fejfájás, szédülés, hasmenés székrekedés. **Figyelmeztetés** Gasztrointesztinális traktus malignus elváltozásait ki kell zárni a kezelés megkezdése előtt, más H2 receptor blokkolóval keresztérzékenység előfordulhat, laktózt tartalmaz. **Kölcsönhatás** A gyomor savtartalma által befolyásolt reszorpciójú gyógyszerek (ketokonazol), antacidák, a famotidin nem befolyásolja a citokróm P-450 enzimrendszert. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **Fogyasztói ár/normatív támogatás/térítési díj: 20 mg** 28x 739 Ft / 286 Ft / 453 Ft; **20 mg** 60x 1547 Ft / 613 Ft / 934 Ft; **40 mg** 14x 609 Ft / 237 Ft / 372 Ft; **40 mg** 30x 1296 Ft / 509 Ft / 787 Ft. 2012. május 01-től érvényes árak. **Forgalombahozatali engedély száma:** OGYI-T-3848/01-02, OGYI-T - 3848/03-04. A forgalombahozatali engedély első kiadásának / megújításának dátuma 1992. 12. 10. / 2002. 09.11. A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2008. 12. 17. **Alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előiratot!** Nyilvántartási szám: 21810-1/41/07, 21765/41/07, 21776/41/07, 32068-9/41/07, 16988/55/07, 16958/55/07. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Lezárás dátuma: 2012.04.26.

RGD: 75638/HU

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 127

A SAVGÁTLÁS VALÓS HELYZETE

Dr. Herszényi László, Varga Mária Zsófia oh., Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő betegségek kezelését és kimenetelét. A protonpumpagátló (PPI) szerek a leghatékonyabb savgátlók. A PPI szerek túlzott használata gondot jelenthet a mindennapos klinikai gyakorlatban. Újabban a PPI szerek hosszú távú alkalmazásával kapcsolatban több mellékhatás lehetősége is felmerült. A mellékhatások valós kockázata kismértékű. Tartós savgátlás szükségessége esetén a hosszú távú, naponta alkalmazott PPI-terápia helyett a dóziscsökkentést jelentő ún. leépítő (step-down) stratégiát, az alkalomszerű („on-demand”), valamint a H_2-receptor-antagonista- (H_2RA) kezelést is fel kell ajánlani a betegeknek. A savfüggő kórképek kezelésében a H_2RA szerek szerepét is újra kell értékelni.***

Kulcsszavak: ***savgátlás, mellékhatás, protonpumpagátló, H_2-receptor-antagonista, leépítő kezelés***

Herszényi L, Varga MZ, Tulassay Z: THE REALITIES OF GASTRIC ACID SUPPRESSION

SUMMARY: ***Effective gastric acid suppressive therapy has dramatically improved the therapy and outcome of acid-related disorders. Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective gastric acid suppressants. Over-utilization of proton pump inhibitors (PPIs) is a problem in every-day clinical practice. A number of potential side effects have been suggested with long-standing PPI therapy. The absolute risk of all the complications attributed to PPIs is low. For patients who need chronic acid suppressive therapy, alternatives to long-term daily PPI therapy, including step-down therapy to lower doses, on-demand therapy, or the use of H_2-receptor antagonists (H_2RA) should be offered. In this context the impact of H_2RA in the treatment of acid-related disorders should be also re-evaluated.***

Key words: ***acid inhibition, side effect, proton pump inhibitors, H_2-receptor antagonists, step-down therapy***

Magy Belorv Arch 2012; ***65:*** *127–132.*

A gyomor sósavelválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetil-kolin és a gasztrin. A savtermelés végső lépcsője a H^+/K^+-ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A savszekréciót fokozó három mediátor (gasztrin, hisztamin, acetil-kolin) egymással összefüggésben van. A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő kórképek kezelését és kimenetelét. A protonpumpagátlók (PPI) a leghatékonyabb savgátló szerek. Hatékonyabban csökkentik a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót, mint a H_2-receptor-antagonisták (H_2RA). A PPI szerek szelektíven és irreverzíbilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a H^+/K^+-ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának utolsó lépcsője.[18, 21]

A nyelőcsőreflux-betegség (GERD) új osztályozása (Montreal-klasszifikáció) alapvetően tünetorientált beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. A tünetvezérelt diagnosztika hangsúlyozza, hogy a jellegzetes tünetek esetén akár el is kerülhetők a diagnosztikus vizsgálatok, és elkezdhető a hatékony savszekréció-gátló kezelés.[63] A GERD gyógyszeres kezelése során két stratégia ismert. A nemzetközi és a hazai ajánlások a kezdettől fogva PPI-kezelésen alapuló leépítő („step-down”) stratégiát részesítik előnyben a felépítő („step-up”) stratégiával szemben, amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés.[22]

A hosszasan fennálló GERD jelentősen befolyásolja az életminőséget, alvászavart és extraoesophagealis tüneteket okoz, rontja a mindennapos fizikai és szociális tevékenységet, a munkahelyi teljesítményt és a mentális egészséget.[6, 43, 44, 46, 47, 52]

Tartós GERD esetében súlyos szövődményekkel is számolni kell (ulcus, strictura-stenosis, Barrett-oesophagus, adenocarcinoma). A PPI szerekkel történő tartós és hatékony savszekréció-gátlás jelentősen csökkentheti a szövődmények kialakulásának kockázatát.[41, 48] A jelentős recidívaarány miatt és az említett szövődmények megelőzése érdekében az esetek jelentős részében hosszú távú, fenntartó savgátló kezelésre is szükség van.

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:36 Page 128

A PPI-kezelés lehetséges mellékhatásai

A PPI szerek több mint két évtizedes alkalmazása során igazolódott hatékonyságuk és biztonságosságuk. Újabban azonban a PPI szerek hosszú távú alkalmazásával kapcsolatban több mellékhatás lehetősége is felmerült. A lehetséges mellékhatások hazai és nemzetközi konferenciák és rangos szaklapok témájául szolgáltak.[20, 60, 62, 64]

Az alábbiakban összefoglaljuk a tartós PPI-kezeléssel összefüggő lehetséges mellékhatásokat.

Hypergastrinaemia, hypochlorhydria, daganatképződés

A hatékony savszekréció-gátlással összefüggő hypergastrinaemia elméletileg szerepet játszhat a gyomor- és vastagbéldaganatok, valamint az emésztőrendszeri neuroendokrin tumorok kialakulásában. A tartósan emelkedett szérumgasztrinszint befolyásolhatja a sejtnövekedést és sejtproliferációt. Tartós PPI-kezelés enterochromaffin sejt hyperplasiához és jóindulatú fundusmirigy-polypusok kialakulásához vezethet, de carcinoid tumor kialakulását nem figyelték meg. Saját eredményeink is igazolták, hogy a PPI-kezelés abbahagyását követően rövid időn (5 napon) belül a kezelés ideje alatt megemelkedett szérumgasztrin- és -chromogranin-A-szint egyaránt normalizálódik.[49]

A gyomorrák kialakulását illetően egy prospektív, népességalapú dán vizsgálat azt igazolta, hogy a tartós PPI-kezelés nem növelte a gyomorrák előfordulását a PPI szert nem szedő csoporthoz képest.[45]

A Helicobacter pylori- (*H. pylori*-) fertőzés mellett alkalmazott PPI-kezelés növelheti a corpusgastritis előfordulási gyakoriságát, és gyorsíthatja a nyálkahártya-atrophia kialakulását. Egy prospektív vizsgálat kimutatta, hogy PPI-kezelés mellett a *H. pylori*-fertőzött betegekben 4,7%-os, míg a baktériummal nem fertőzött egyénekben csupán 0,7%-os volt a gyomornyálkahártya-atrophia éves incidenciája.[30] A Maastricht-IV konszenzus értelmében a *H. pylori*-fertőzés eradicatiója megelőzheti a corpusgastritis súlyosbodását, és az esetek egy részében akár az atrophia regressziójához is vezethet.[37]

Összefoglalva: hosszú távú PPI-kezelés jóindulatú fundusmirigy-polypusok kialakulásához vezethet. PPI-kezelés mellett nem nő a gyomor-, a vastagbéldaganatok vagy a carcinoid gyakorisága; *H. pylori*-fertőzött egyénekben a PPI-kezelés súlyosbíthatja a corpusgastritist és nyálkahártya-atrophia kialakulásához vezethet, ezért tartós PPI-kezelés esetén a *H. pylori*-fertőzés eradicatiója javasolt.

Vasfelszívódás

Kis esetszámú retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy PPI-kezelés kismértékben csökkentheti a hemoglobinszintet.[54] Egy másik tanulmány szerint a PPI-kezelés haemochromatosisos betegekben csökkentheti a phlebotomia gyakoriságát.[26]

Jelen tudásunk szerint nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a PPI-kezelés vashiányos anaemiát okozna. Tartós PPI-kezelés mellett nincs szükség rendszeres vérkép- és szérumvasszint-ellenőrzésre.[64]

B_{12}-vitamin-felszívódás

A PPI-kezelés által előidézett hypochlorhydria (különösen idős betegekben) elméletileg ronthatja a B_{12}-vitamin felszívódását és csökkentheti a szérum B_{12}-vitaminszintjét. Ez különösen érvényes lehet a Zollinger–Ellison-szindróma és egyéb hiperszekréciós állapotok hosszan tartó PPI-kezelése során, amikor a hypo- vagy achlorhydria következtében csökkenhet a B_{12}-vitamin (cianokobalamin) abszorpciója. Ezt figyelembe kell venni olyan betegeknél, akiknek B_{12}-vitamin-tartaléka csökkent, akiknél tartós kezelés esetén B_{12}-vitamin felszívódási zavarra hajlamosító tényezők állnak fenn, vagy ezzel kapcsolatban klinikai tünetek figyelhetők meg. A kérdéssel foglalkozó irodalom ellentmondásos.[11, 23, 38, 53, 66] Jelen ismereteink szerint a PPI-kezelés során az esetleges B_{12}-vitamin-hiány klinikailag nem tekinthető releváns kérdésnek. Idős betegekben a B_{12}-vitamin-hiány a PPI-kezeléstől függetlenül is előfordulhat. A kérdés megválaszolására prospektív klinikai vizsgálatokra van szükség.

Hypomagnesaemia

Az alacsony szérummagnézium-szint rendszerint vesebetegségek és malabsorptiós szindróma következménye. Az utóbbi időben esettanulmányok és kis esetszámú vizsgálatok összefüggést találtak a hosszú távú PPI-kezelés és az alacsony magnéziumszint között.[9, 25, 36] A PPI-kezeléssel összefüggő hypomagnesaemia pontos oka ismeretlen, feltételezhető, hogy a magnéziumfelszívódás zavaráról lehet szó. A mellékhatás ritka, de akár klinikailag életveszélyes állapotot (tetániát, rángógörcsöt, tudatzavart, szívritmuszavart) is okozhat. A kockázatot növelheti kacsdiuretikum, thiazid típusú vízhajtó vagy digoxin egyidejű szedése. A jelenlegi adatok alapján a PPI-kezeléssel összefüggő hypomagnesaemia pontos prevalenciája ismeretlen. A lehetséges veszély miatt azonban az amerikai FDA javaslata szerint a PPI felírása előtt indokolt a szérummagnézium-szint meghatározása. Tartós PPI-kezelés vagy egyidejű vízhajtószedés esetén a magnéziumszint időszakos ellenőrzése is szükséges. Az alacsony szérummagnézium-szintet önmagában rendszerint a magnézium pótlásával nem tudjuk rendezni, ezért ilyen esetekben a PPI-kezelést is fel kell függeszteni.[10, 64]

Interstitialis nephritis

A PPI-kezeléssel összefüggésbe hozható heveny interstitialis nephritis ritka szövődmény, amelynek pon-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:38 Page 129

tos előfordulása ismeretlen, vélhetően idioszinkráziás jelenség. Hevenyen jelentkező nephritis szindróma és heveny veseelégtelenség esetén a PPI-kezelést azonnal le kell állítani. Ilyenkor a veseműködés részben vagy teljesen helyreállhat.[7, 15, 57, 58]

PPI-clopidogrel interakció

Elsősorban megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakció lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel thrombocyta-aggregációt gátló hatása, és nőhet a következményes szív- és érrendszeri szövődmények aránya.[16, 24, 56] Jól ismert, hogy a legtöbb gyógyszer-interakciót az omeprazollal kapcsolatban írták le. Mivel az omeprazol és az esomeprazol is CYP2C19 enzim gátló, az alkalmazási előírásoknak megfelelően annak ellenére, hogy a lehetséges interakció klinikai jelentősége bizonytalan, elővigyázatosságból, az omeprazol, ill. az esomepazol és a clopidogrel együtt adása nem javasolt. Az újabb prospektív vizsgálatok és a metaanalízisek alapján elmondható, hogy a PPI-clopidogrel együtt adásnak valós szív- és érrendszeri veszélye bizonytalan, minden esetben egyidejűeg kell mérlegelni a szív- és érrendszeri és az emésztőszervi kozkázatot, és egyéni kockázatfelmérésre van szükség. Amennyiben jelentős az emésztőszervi vérzés kockázata (pl. kettős thrombocytaaggregáció-gátlás, clopidogrel és aszpirin együttes adása esetén), mindenképpen PPI-kezelést kell alkalmazni.[4, 17, 27, 33, 34]

Osteoporosis és csonttörések

A tartós PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült annak a veszélye, hogy fokozódhat a csontritkulás és az osteoporosissal összefüggő csípő-, csukló- és csigolyatörések aránya. Az egyik metaanalízis szerint a PPI-kezelés mellett a csípőtörések kockázata (odds arány) 1,25 [95%-os konfidenciaintervallum (CI): 1,14–1,37], a csigolyatörések kockázata 1,50 (95%-os CI: 1,32–1,72), a csuklótörések kockázata pedig 1,09 (95%-os CI: 0,95–1,24).[40] Egy másik fontos metaanalízis szerint PPI-kezelés mellett a csípőtörések kockázata 1,23 (95%-os CI: 1,11–1,36), a csigolyatörések kockázata pedig 1,50 (95%-os CI: 1,32–1,72).[31]

Egy másik fontos vizsgálat szerint az ötéves folyamatos PPI-kezelés nem növelte az osteoporosis és a csonttörések kockázatát.[59]

A rendelkezésre álló adatok alapján a PPI-kezelés csontritkulást és csonttörést fokozó hatása ellentmondásos. A metaanalízisek során kimutatott 1,5–2-szeres kockázatnövekedés klinikai szempontból vélhetően nem jelentős. Megfelelő javallat és ellenőrzés esetén a hosszú távú PPI-kezelést a csontritkulástól és a csonttöréstől való félelem miatt nem kell felfüggeszteni. A kérdés megnyugtató tisztázásához prospektív vizsgálatokra van szükség.[64]

Pneumonia és enteralis fertőzések

A savszekréció gátlása elméletileg fokozhatja a baktériumok gyomorkolonizációját.[64, 65] Felmerült, hogy a tartós PPI-kezelés (különösen idős betegekben) növelheti a közösségben szerzett és a posztoperatív pneumoniák kockázatát. Az eredmények e téren is ellentmondásosak.[13, 19, 32]

A Salmonella, a Campylobacter, az enteropatogén E. coli, a Listeria és a Giardia lamblia savérzékeny kórokozók. A PPI-kezelés során a hatékony savszekréció-gátlás miatt nőhet az enteralis fertőzések kockázata.[3, 12] Számos közlemény a PPI-kezelés és a Clostridium difficile- (C. difficile-) fertőzés közötti lehetséges összefüggésre is felhívja a figyelmet.[1, 29]

Egy mértékadó metaanalízis 12 közleményben szereplő csaknem 3000 beteg eredményét értékelte.[35] A PPI-kezelés esetén a C. difficile kockázata csaknem kétszeres (odds arány: 1,94, 95%-os CI: 1,37–2,75). A PPI-kezelés az egyéb enteralis fertőzés (Salmonella, Campylobacter) kockázatát is növelte (odds arány: 2,55, 95%-os CI: 1,53–4,26).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tartós PPI-kezelés növelheti az enteralis, különösképpen a C. difficile-fertőzés kockázatát. A kérdés tisztázásához e téren is prospektív vizsgálatok szükségesek.

Savszekréció-visszacsapás („rebound" hiperszekréció)

A PPI-kezelés leállításakor a hypergastrinaemia miatt átmeneti savszekréció-fokozódás következhet be. Egészséges önkénteseken igazolták, hogy 8 hetes terápiát követően a PPI-kezelés felfüggesztése az addig tünetmentes egyének csaknem felében refluxos és dyspepsiás tüneteket okozott. Ezért úgy tűnik, hogy a PPI-kezelést nem javasolt hirtelen abbahagyni, mert a frissen jelentkező („rebound") panaszok akár gyógyszerfüggőséghez (PPI-dependenciához) is vezethetnek.[5, 39, 51] Az ún. alkalomszerű („on-demand") PPI-kezelés esetén nem észlelték ezt a visszacsapás („rebound") klinikai jelenséget.[28]

Mi a megoldás?

Számos adat arra utal, hogy az alapellátásban és a sürgősségi osztályokon a PPI-kezelést gyakran nem megfelelő javallattal és fölöslegesen hosszú ideig alkalmazzák. Mindez jelentősen növeli az egészségügyi gyógyszerkiadásokat.[2, 8, 50, 61]

Ezért az első kérdés, amire a PPI-kezelés bevezetése előtt választ kell adnunk, hogy egyáltalán megfelelő javallattal tervezzük-e a terápiát. Láthattuk, hogy a hosszú távú PPI-kezeléssel kapcsolatban több mellékhatás lehetősége is felmerült. Jóllehet ezeknek a mellékhatásoknak a valós veszélye csekély, a hosszú távú PPI-kezelés esetén időről időre feltétlenül mérlegelnünk kell az alábbiakat: (a) valóban szükség van-e a

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:38 Page 130

tartós, hosszú távú PPI-kezelésre; (b) csökkenthető-e a PPI adagja; (c) megfelelően tájékoztattuk-e a beteget a tartós PPI-kezelés lehetséges kockázatairól; (d) elégséges-e a PPI-kezelésnél enyhébb savgátlás.

A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonynak bizonyuló, kisebb adagú savszekréció-gátlásra kell törekedni. A hosszú távú, naponta alkalmazott, teljes dózisú PPI-kezelés helyett lehetőség szerint meg kell kísérelni a leépítő (step-down) stratégiának megfelelő-en a PPI adagjának csökkentését. Tartós kezelés esetén a PPI szereket a még hatásos legkisebb adagban és csak a valóban szükséges ideig kell alkalmazni. Enyhe, ritkábban jelentkező GERD tünetek, ill. remisszióban lévő nem erosiv refluxbetegség (NERD) esetében az ún. alkalomszerű („on-demand") PPI-kezelés is elfogadható stratégia.

A H_2-receptor-antagonisták lehetséges szerepe

A fentiek figyelembevételével a savfüggő kórképek kezelésében a H_2RA szerek szerepét is újra kell értékelni. Mivel a H_2RA szerek hatékonyan csökkentik a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót, a leépítő (step-down) stratégia értelmében enyhe tünetek vagy remisszió fenntartása céljából a H_2RA-kezelést is fel kell ajánlani a betegeknek. A H_2RA szerek hátránya a velük szemben viszonylag gyorsan kialakuló tolerancia (tachyphylaxis), ezért a folyamatos szedés helyett az intermittáló H_2RA-kezelésre kell törekedni.[14] A H_2RA szerek további lehetséges javallatát az ún. „éjszakai saváttörés" jelensége képezheti. A standard vagy napi kétszeri PPI-dózis ellenére is jelentkező éjszakai panaszok esetén az este, lefekvés előtt alkalmazott H_2RA-kezelés megszüntetheti az ún. éjszakai saváttörést („acid breakthrough").[42, 67] A kezdeti igen gyors savszekréció-gátló hatásuk miatt a H_2RA szerek ideálisak az alkalomszerű („on-demand") használatra. Gyors savgátló hatásukkal magyarázható az is, hogy nemzetközi viszonylatban a H_2RA szerek igen közkedvelt vény nélküli (OTC) készítmények.[55]

Irodalom

1. **Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R:** Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalized patients. Am J Gastroenterol 2008; **103:** 2308-2313.
2. **Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL:** Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007; **83:** 66-68.
3. **Bavishi C, Dupont HL:** Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased risk suspecptibility to enteric infection. APT 2011; **334:** 1269-1281.
4. **Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P:** Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2011; **363:** 1909-1917.
5. **Bjornsson E:** It is difficult to discontinue PPI treatment in patient with GERD. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 367-368.
6. **Bolge SC, Doan JF, Kannan H, Baran RW:** Association of insomnia with quality of life, work productivity and activity impairment. Qual Life Res 2009; **18:** 415-422.
7. **Brewster UC, Perezella MA:** Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. Clin Nephrol 2007; **68:** 65-72.
8. **Craig DG, Thimappa R, Anand V, Sebastian S:** Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice – a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. QJM 2010; **103:** 327-356.
9. **Cundy T, Dissanayake A:** Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; **69:** 338-341.
10. **Cundy T, Mackay J:** Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Curr Opin Gastroenterol 2011; **27:** 180-185.
11. **den Elzen WPJ, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JH, le Cessie S, Assendelft WJ, Gussekloo J:** Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. APT 2008; **27:** 491-497.
12. **Dial MS:** Proton pump inhibitor use and enteric infections. Am J Gastroenterol 2009; **104 (suppl 1):** S10-18.
13. **Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR:** Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. Am J Med 2010; **123:** 47-53.
14. **Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE:** Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. Gastroenterology 2002; **122:** 625-632.
15. **Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD:** Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; **4:** 597-604.
16. **Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J:** Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008; **5:** 256-260.
17. **Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z:** Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Pharmacogenomics 2011; **12:** 873-888.
18. **Herbella FA, Patti MG:** Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. World J Gastroenterol 2010; **16:** 3745-3749.
19. **Hermos JA, Young MM, Fonda JR, Gagnon DR, Fiore LD, Lawleer EV:** Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. Clin Infect Dis 2012; **54:** 33-42.
20. **Hershcovici T, Fass R:** Pharmacological management of GERD: where does it stand now? Trends in Pharmacol Sci 2011; **32:** 258-264.
21. **Herszényi L:** A GERD új osztályozása. Magy Belorv Arch 2008; **61. (suppl. 1):** 103-105.
22. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastrooesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magy Belorv Arch 2011; **64:** 195-202.
23. **Hirschowitz BI, Worhtington J, Mohnen J:** Vitamin B12 de-

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:38 Page 131

ficiency in hypersecretors during long-term suppression with proton pump inhibitors APT 2008; **27:** 1110-1121.

24. **Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Peterson ED, Rumsfeld JS:** Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009; **301:** 937-944.
25. **Hoorn EJ, van der Hock J, Deman RA, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R:** A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia. Am J Kidney Dis 2010; **56:** 112-116.
26. **Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A:** Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. Gut 2007; **56:** 1291-1295.
27. **Juhász M, Herszényi L, Tulassay Z:** Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist. Digestion 2010; **81:** 10-15.
28. **Juul-Hanasen P, Rydning A:** Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease: is rebound hypersecretion of acid is a problem? Scand J Gastroenterol 2011; **46:** 398-405.
29. **Kim YG, Graham DY, Jang BI:** Proton pump inhibitor use and recurrent Clostridium difficile-associated disease: a case-control analysis matched by propensity score. J Clin Gastroenterol 2012; **46:** 397-400.
30. **Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J:** Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; **118:** 661-669.
31. **Kwok CS, Yeong JK, Loke YK:** Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. Bone 2011; **48:** 768-776.
32. **Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Strickeer BH, Jansen JB:** Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; **292:** 1956-1960.
33. **Laine L, Hennekens C:** Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction. Fact or fiction? Am J Gastroenterol 2010; **105:** 34-41.
34. **Laine L:** Proton pump inhibitor co-therapy with clopidogrel: is there GI benefit or cardiovascular harm? Gastroenterology 2011; **140:** 769-782.
35. **Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P:** Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; **102:** 2047-2056.
36. **Mackay JD, Bladon PT:** Hypomagnesaemia due to proton pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM 2010; **103:** 387-395.
37. **Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, The European Helicobacter Study Group (EHSG):** Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; **61:** 646-664.
38. **McColl KE:** Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. Am J Gastroenterol 2009; **139:** 1115-1127.
39. **McColl KE, Gillen D:** Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology 2009; **137:** 20-22.
40. **Ngamreungphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K:** Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; **106:** 1209-1218.
41. **Nguyen DM, El-Seerag HB, Henderson L:** Medication usage and the risk of neoplasia inpatients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **12:** 1299-1304.
42. **Peghini PL, Katz PO, Castell DO:** Ranitidine controls nocturnal acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. Gastroenterology 1998; **115:** 1335-1339.
43. **Poh CH, Gasiorowska A, Allen L:** Reassessment of the principal characteristics of gastroesophageal reflux during the recumbent period using integrated actigraphy-acquired information. Am J Gastroenterol 2010; **105:** 1024-1031.
44. **Poh CH, Allen L, Gasiorowska A:** Conscious awakenings are commonly associated with acid reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; **8:** 851-857.
45. **Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK:** Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer 2009; **100:** 1503-1507.
46. **Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L:** Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? Dig Dis 2009; **27:** 38-44.
47. **Pregun I, Herszényi L, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z.** A gastroesophagealis refluxbetegség keletkezésének legújabb szempontjai. Orv Hetil 2009; **150:** 1883-1887.
48. **Pregun I, Hritz I, Tulassay Z, Herszényi L:** Peptic stricture: medical treatment. Dig Dis 2009; **27:** 31-37.
49. **Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rácz K, Tulassay Z:** Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin-A level. Digestion 2011; **84:** 22-28.
50. **Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Pinana E, Fudioo S, Munoz R, Campos A, Carcas AJ, Frias J:** Overuse of PPIs in patients ad admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. Curr Clin Pharmacol 2010; **5:** 288-297.
51. **Reimer C, Söndergaard B, Hilsted L, Bytzer P:** Proton-pump inhibitor therapy indices acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; **137:** 80-87.
52. **Rosztóczy A, Makk L, Izbéki F, Róka R, Somfay A, Wittmann T.** Asthma ands gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. Digestion 2008; **77:** 218-224.
53. **Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H:** Vitamin B12 deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobolamin nasal spray be beneficial? J Nutr Elder 2010; **29:** 87-99.
54. **Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H:** Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. Dig Dis Sci 2011; **56:** 2349-2353.
55. **Shi CW, Gralnek IM, Dulai GS, Towfigh A, Asch S:** Consumer usage patterns of non-prescription histamine2-receptor antagonists. Am J Gastroenterol 2004; **99:** 606-610.
56. **Sibbing D, Morath T, Stegher J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N:** Impact

Tördelt MBA jo.qxd 6/6/12 16:38 Page 132

of proton pump inhibitors on the platelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost 2009; **101:** 714-719.

57. **Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF:** Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. APT 2007; **26:** 545-553.
58. **Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D:** Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. Nephrology (Carlton) 2006; **11:** 381-385.
59. **Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD:** Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology 2010; **138:** 896-904.
60. **Tepes B:** Long-term acid inhibition: benefits and harms. Dig Dis 2011; **29:** 476-481.
61. **Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM:** Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. J Manag Care Pharm 2010; **16:** 122-129.
62. **Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H:** Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol 2010; **16:** 2323-2330.
63. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R:** The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; **101:** 1900-1920.
64. **Vakil N:** Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? Drugs 2012; **72:** 437-445.
65. **Vakil N:** Acid inhibition and interactions outside the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 2009; **4:** 597-604.
66. **Valuck RJ, Ruscin JM:** A case-controls study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004; **57:** 422-428.
67. **Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z:** Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. Cochrane Database Syst Rev 2009; **4:** CD004275.

Levelezési cím: Dr. Herszényi László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu