

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

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



a Medicina Könyvkiadó újdonsága

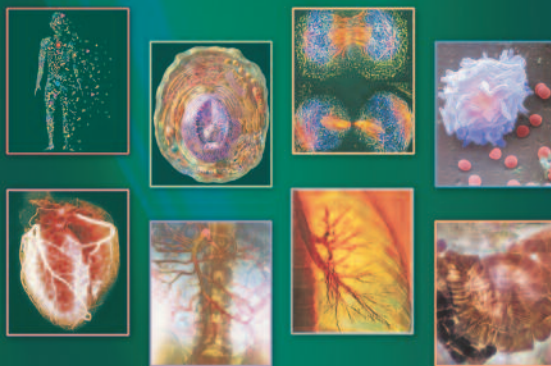
„Per crucem
ad lucem.”

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI 2.

SZERKESZTETTE
TULASSAY ZSOLT

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI 1.

SZERKESZTETTE
TULASSAY ZSOLT



medicina



medicina

1-2. kötet
Ára: 26 000 Ft
Terjedelme: 2390 oldal
Mérete: 202x285 mm



Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a honlapunkon
www.medicina-kiado.hu
valamint márkaboltjainkban

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

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**

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- | | | |
|--|-----|---|
| DR. PERGE PÁL
DECMANN ÁBEL oh.
DR. IGAZ PÉTER | 317 | A NEUROENDOKRIN DAGANATOK KEZELÉSE
SZOMATOSZTATINANALÓGOKKAL |
| DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. MÜLLNER KATALIN
DR. JUHÁSZ MÁRK
DR. MIHELLER PÁL
DR. MIHÁLY EMESE
DR. TULASSAY ZSOLT | 323 | A GYOMORSAV-ELVÁLASZTÁS GÁTLÁSÁNAK
ÚJ MEGKÖZELÍTÉSE |
| DR. CSONTOS ÁGNES ANNA
DR. PATAI ÁRPÁD V.
DR. MIHELLER PÁL | 327 | ANTISZENZ OLIGONUKLEOTID KEZELÉS
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN
SZENVEDŐK KÖRÉBEN |
| DR. EGRESI ANNA
DR. LENGYEL GABRIELLA
DR. HAGYMÁSI KRISZTINA
DR. TULASSAY ZSOLT | 330 | ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK
A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ BETEGSÉG
KEZELÉSÉBEN |
| DR. HAGYMÁSI KRISZTINA
DR. EGRESI ANNA
DR. BLÁZOVICS ANNA
DR. TULASSAY ZSOLT | 336 | GYÓGYNÖVÉNYEK OKOZTA
MÁJKÁROSODÁS |
| DR. PUSZTAI PÉTER | 342 | AZ ÉTRENDEL TÚL, A SEBÉSZETI KEZELÉSEN
INNEN – GYÓGYSZERES TERÁPIA
LEHETŐSÉGEI ELHÍZÁSBAN |
| DR. PATAI ÁRPÁD V.
DR. PÉTER ZOLTÁN
DR. CSONTOS ÁGNES ANNA
DR. TULASSAY ZSOLT | 347 | ESETTANULMÁNY
RITKA EPEÚTI INTERVENCIÓS MEGOLDÁSOK
ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD
KOLANGIO-PANKREATOGRÁFIA SORÁN |

		KÖNYVISMERTETÉSEK
DR. SÓTONYI PÉTER	351	TULASSAY ZSOLT (SZERK.): A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI (1-2.)
DR. SZÉL ÁGOSTON	354	POÓR GYULA (SZERK.): A REUMATOLÓGIA TANKÖNYVE
DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS	356	HARKÁNYI ZOLTÁN, MORVAY ZITA (SZERK.): HOGYAN VIZSGÁLJUNK ULTRAHANGGAL?
		MŰVÉSZET
ROCKENBAUER ZOLTÁN	358	FEHÉREK KÖZT EGY KÖZÉP-EURÓPAI: GUSTAV MAHLER
MARTON ÁRPÁD	362	REKESZ-ROMÁNCOK, FÉNY-ORGONÁK SIMON MIKLÓS ÉLETMŰVÉNEK MARGÓJÁRA
PALLÓS TAMÁS	365	TÖRTÉNETEK AZ EMBERSZERETETRŐL A TRIPTICHON HALLGATÁSA KÖZBEN
MARTON ÁRPÁD	367	SZÍNTÉR

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archivum 2016/1. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Molnár Ágnes: A krónikus glükokortikoidhormon-pótlás aktuális kérdései

Dobó István: Amit a gasztroenterológusnak a gyulladássos bélbetegségek sebészetéről tudnia kell

Bata Zsuzsa: Emésztőrendszeri betegségek börtünetei

Patai Árpád: A gyomorrák genetikája

Müllner Katalin: Nemek közötti különbség az emésztőrendszeri betegségek megítélésében

Szepes Zoltán: Mikroszkópos colitis

Papp Endre: „Honvágy egy álmom után után” Áttekintés Döbrentei Kornél költészetéről

Eggenhofer Judit: Orphan betegségek – orphan gyógyszerek

Könyvismertetés

Kongresszusi beszámoló

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Csontos Ágnes

Általános orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte meg 2013-ban. Diploma után doktorandusz hallgatóként a gyulladásoos bélbetegségek témájában végzett vizsgálatokat. Jelenleg központi gyakornokként dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján.

Dr. Egresi Anna

2015-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2012 óta végez tudományos munkát a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, ahol jelenleg PhD hallgatóként a nem invazív módszerek szerepét vizsgálja a krónikus májbetegségek diagnosztikájában. Vizsgálatai tárgya a biomarkerek (citokinek, szabad gyökök, mikroelemek) kapcsolata a krónikus májbetegségek patomechanizmusával, valamint ezek lehetséges szerepe a diagnosztikában.

Dr. Hagymási Krisztina

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végzett 1997-ben. 2001-től a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg osztályvezető egyetemi adjunktus. 2002-ben szerzett PhD fokozatot „A hepatológia immunológiai és szabadgyökös 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. PhD fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta az MTA doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság jövőbeni elnöke, a Magyar Belgyógyász Társaság titkára, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium tagja, az Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságokat egyesítő Bizottság és az Európai Gasztroenterológiai Oktatási Bizottság tagja. Több hazai és nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja.

Dr. Patai Árpád V.

Általános orvosi diplomáját 2009-ben szerezte a Semmelweis Egyetemen. 2009 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján ösztöndíjas PhD hallgató, majd klinikai orvos. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, az emésztőszervi daganatok patogenezise, az emésztőszervi endoszkópia és a klinikai epigenetika.

Dr. Perge Pál

2015-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolájában PhD hallgató. Fő témáját a mellékvese- és neuroendokrin daganatok kutatása.

Dr. Pusztai Péter

1984-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Kórbonctan és kórszövettan, belgyógyászat, endokrinológia szakvizsgákat tett, diabetológia licence vizsgával rendelkezik. Öt évet töltött a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Sz. Kórbonctani Intézetében, 1989 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik.

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. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

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)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

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 Stúdió

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 Archívum © 2015

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írással 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>

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszzerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; **336**: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készíthet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szak kifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikus javasoljuk általában írni: a társtudományok szak kifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szakmik@bell.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelenésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** *digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel* kérjük, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatartozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezze vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis a **mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitaras szükséges.

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani, és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331**: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. **Wilson SE, Williams RA** (szerk.): *Vascular Surgery* 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: **Kaul S, Diamond GA:** Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetéknéve szerint ábécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszívesebben használt orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail címét közölni.

A NEUROENDOKRIN DAGANATOK KEZELÉSE SZOMATOSZTATINANALÓGOKKAL

Dr. Perge Pál, Decmann Ábel oh., Dr. Igaz Péter

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hormontermelő neuroendokrin daganatok tüneti kezelésében a szomatostatinanalógok az elsőnek választandó szerek. Bár korábban is észlelték már a neuroendokrin tumorok progressziójának csökkenését és a betegek túlélésének javulását az e szerekkel való kezelést követően, 2009-ig kellett várni az első kettős vak, placebokontrollált PROMID vizsgálatra, amely bebizonyította az octreotid LAR daganatnövekedést gátló hatásait. A 2014-ben közölt CLARINET vizsgálat lanreotiddal kezelt betegekben is szignifikáns javulást észlelt a progressziómentes túlélésben. A legfrissebb vizsgálatokban a legújabb analóg, a pasireotid hatását is tanulmányozták neuroendokrin tumorokban.*

Kulcsszavak: *szomatostatinanalóg, octreotid, lanreotid, PROMID, CLARINET*

Perge P, Decmann Á, Igaz P: SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THE TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMOURS

SUMMARY: *Somatostatin analogues represent the first line therapy in the symptomatic treatment of hormone producing neuroendocrine tumours. It was earlier observed, that tumour progression was reduced and the average survival increased by somatostatin analogue treatment. The double-blind, placebo-controlled PROMID study published in 2009 was the first trial which confirmed the inhibitory effect of octreotide LAR on tumour growth. The CLARINET trial published in 2014 also confirmed the significant amelioration of progression free survival with lanreotide treatment. Most recent trials evaluated the efficacy of the novel analogue, pasireotide in neuroendocrine tumours.*

Keywords: *somatostatin analogue, octreotide, lanreotide, PROMID, CLARINET*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 317–322.

A diffúz neuroendokrin rendszer sejtjeiből kialakuló neuroendokrin tumorok (NET) heterogén daganatok. A neuroendokrin rendszer daganatainak előfordulási gyakorisága növekszik,²³ jelenlegi prevalenciájuk 35/100 000-re tehető.⁵⁶ Az egyes szervrendszereket tekintve: a tüdődaganatok 2%-áért felelősek a neuroendokrin daganatok, míg az emésztőrendszer esetén a második leggyakrabban előforduló malignitás. A WHO 2010-ben kiadott, legfrissebb osztályozása szerint a neuroendokrin daganatokat jól differenciált (alacsony és közepes grade) és rosszul differenciált (magas grade) csoportokba osztjuk.^{46,47} A jelenlegi grade (G) rendszer progr-

nosztikai jelentőségét több vizsgálat is alátámasztotta.^{23,25,52} A grade beosztás a proliferációs index alapján történik, amelynek megállapítására a Ki-67-index terjedt el leginkább.^{23,26} A jól differenciált G1 daganatok proliferációs indexe <2%, a közepesen differenciált daganatoké 2–20% közötti, míg az ennél nagyobb proliferációs index esetén rosszul differenciált neuroendokrin carcinomáról beszélünk. Fontos kiemelni, hogy a jól differenciált neuroendokrin daganatok sem tekinthetők jóindulatúnak, hiszen ezek is képesek áttétképzésre, ugyanakkor lefolyásuk lassú, így prognózisuk általában jó. A rosszul differenciált neuroendokrin car-

Rövidítések jegyzéke: NET: neuroendokrin tumor, NEN: neuroendokrin neoplasia, SSA: szomatostatinanalóg, G: grading, SST: szomatostatin, SSTR: szomatostatinreceptor, LAR: long acting repeatable, GHRH: növekedési hormon releasing hormon (growth hormone releasing hormone), VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor), IGF: inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor), GH: növekedési hormon (growth hormone), cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát, PKA: proteinkináz A, pNET: pancreaticus neuroendokrin tumor, VIP-oma, ACTH: adrenokortikotrop releasing hormon, PFS: progressziómentes túlélés (progression free survival), PROMID: Placebo controlled, doubleblind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors, CLARINET: Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response In Neuroendocrine Tumors, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, GEP-NET: gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumor, PPI: protonpumpgátló

cinoma prognózisa viszont rossz. A neuroendokrin daganatok többsége (kb. 2/3-a) hormonálisan inaktív, 1/3-uk hormontermelő, ami változatos paraneoplasztikus szindrómákkal társulhat. A paraneoplasztikus szindrómák közül a hirtelen kipirulással (flush), hasmenéssel, bronchusgörcsrel és jobbszívfél-eltérésekkel jellemzett carcinoid szindróma a leggyakoribb. Carcinoid szindróma jellemzően a vékonybél-kiindulású, többszörös májjáttéteket adó daganatokban fordul elő.^{23, 36}

E daganatok kezelését szövettani típusuk, a grading beosztása határozza meg elsősorban. Mint minden daganat esetén, gyógyulás esetükben is csak a daganat sebészi eltávolításától várható, ezért ez az elsőként választandó kezelés. Egyes megfigyelések szerint azonban a diagnózis felállításakor már a betegek 40%-ában áttét észlelhető.^{32, 36}

A neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelésének alappillérei a szomatostatinalógok (SSA), amelyek funkcionáló G1 és G2 NET esetén a terápia elengedhetetlen részét képezik, de a tünetek palliációjára is alkalmasak G3 esetén.^{8, 25} Hasonló hatékonyságú hatóanyag az interferon is, a két szert együttesen is lehet adni,²⁷ de súlyosabb mellékhatásprofilja miatt az interferont sok beteg nem tolerálja.³⁸ A neuroendokrin daganatok új gyógyszeres kezelési módjai közül kiemelhető a progresszív pancreaseredetű NET (pNET) esetén hatékony sunitinib, amely tirozinkináz-gátló,⁴⁴ és az everolimus, amely hatását az mTOR gátlásán keresztül fejt ki.⁵⁷ Jelenleg is kutatásokat folytatnak a temozolamid, a capecitabin és a bevacizumab hatékonyságáról.^{1, 15} A rosszul differenciált daganatok prognózisa sajnos rossz, ennél a betegcsoportnál a ciszplatinetopozid kemoterápia az elsőként választandó.³⁶

Míg korábban az SSA-k szerepe a hormontúltermelés tüneteinek gátlására szorítkozott, újabb vizsgálatok szerint nemcsak a hormontermelést, hanem a tumorprogressziót is hatékonyan képesek csökkenteni a jól differenciált NET-ek esetében.^{6, 23, 48} Összefoglaló közleményünkben az SSA-kkal kapcsolatos új vizsgálati eredményekre összpontosítunk.

A szomatostatín és a szomatostatinalógok hatásmechanizmusa, mellékhatásai

A szomatostatint (SST) 1973-ban izolálták először, és a kezdetben is ismert növekedési hormon releasing hormon (GHRH) gátló hatásán kívül több más hormont is képes gátolni.¹⁹ Az SST-nek két variánsa van. Az egyik 14 (SST14), míg a másik 28 (SST28) aminosavból áll. A központi idegrendszerben az SST14 a fontosabb mediátor. Az SST hatásai közé tartozik a gyomor-bél rendszerben a szekréció, a motilitás, a portalis véráramlás, az epehólyag-kontrakció és a felszívódás csökkentése.^{19, 37} Az SST-nek 5 receptora ismert (SSTR1–5) emberben, mindegyik G-fehérjéhez kötött jelátvitellel működik, és affinitásuk nagyobb az SS14-hez. Az SST főként gátló G-fehérjéhez kötődik (Gi),

amely során az adenil-cikláz aktivitása csökken, ennek következtében a ciklikus adenzin-monofoszfát-(cAMP-) szint és a proteinkináz A (PKA) aktivitása és az intracelluláris kalcium- (Ca-) szint is redukálódik. A legújabb eredmények szerint a receptorok aktiválása közvetlenül is gátolja a hormonszekréción a vezikulae-xcitózis rendszeren keresztül.⁴ Az SSTR2 és SSTR5 aktivációja a legfontosabb a hormonszekréción gátlásában. A NET-ek közül a jól differenciált daganatok nagyobb mértékben expresszálják a SSTR-t, mint a kevésbé differenciáltak.^{33, 36} A receptorok kifejeződését a diagnosztikában is kihasználjuk a szomatostatínreceptor-szcintigráfián keresztül.^{23, 37}

A natív SST rövid (kb. 2 perces) féléletideje miatt a klinikai gyakorlatban nem használható.⁵ Emiatt volt szükség szintetikus analógok kifejlesztésére az 1980-as évek elején. Ezen analógok közé tartozik az octreotid, a lanreotid és a legújabban kifejlesztett pasireotid, amelyeknél a polipeptidlánc megrövidítésével és D-aminosavak beépítésével értek el a peptidáz inaktivációnak ellenálló szerkezetet, ezáltal kedvezőbb farmakológiai hatást.^{3, 33} Az előbbi kettő nagyobb affinitással kötődik a SSTR2-höz, mint az SSTR5-höz. A pasireotid az SSTR4 kivételével az összes SSTR-hez nagy affinitással kötődik.^{49, 55}

Az SSA ugyanolyan hatásokkal rendelkezik, mint a humán SST. Csökkentik a hormonszekréción, a sejtproliferáción, a sejten belüli jelátvitelt, ezáltal közvetlenül a fehérjeszintézist is, valamint fokozzák az apoptózist.²² Ezen összetett hatások miatt mind a hormonszekréción, mind a daganatok növekedésének gátlásában hatékonyak.^{6, 48}

Az antiproliferatív hatás részben közvetett, részben közvetlen mechanizmusok révén jön létre. A közvetlen út a tumorsejteken található SSTR aktiválásán keresztül fejt ki hatását.⁵⁵ A közvetett út különféle növekedési faktorok gátlásán keresztül [pl. a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) és inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor (IGF))] és az ezekkel is összefüggő érzékelés gátlása révén fejt ki hatását.^{2, 31, 55} Az SSA-k apoptózist fokozó hatása P53-függő és -független úton jöhet létre.²⁰ Közvetlenül fokozzák továbbá az apoptotikus fehérjék (Bax) kifejeződését. Ezenfelül a szinaptikus réskapcsolatot is helyreállítják, ami szerepet játszhat a differenciált állapot fenntartásában.⁴²

Az octreotid volt az első szer, amelyet jóváhagytak hormonális szindróma (például carcinoid szindróma vagy VIP-oma) okozta tünetek enyhítésére 1988-ban.^{23, 34} A hatóanyagot intravénás vagy subcutan injekcióban lehet napi háromszori 100–500 µg dózisban alkalmazni.^{36, 37} Az 1990-es években fejlesztették ki az octreotid hosszú hatástartamú LAR (long acting repeatable) formáját, amely havi egyszeri intramuscularis 20–30 mg dózisban alkalmazható.^{23, 36, 37}

A másodikként kifejlesztett lanreotid alkalmazását, amely hasonló hatékonyságúnak tűnik, mint az octreotid, 1998-ban hagyták jóvá az octreotidhoz hasonló

indikációs kör esetén. Jelenleg két adagolási mód létezik: a kéthetente adandó intramuscularis és a havi egyszeri mély subcutan injekció.^{36, 37, 43}

Az octreotid és a lanreotid mellékhatásprofilja igen kedvező. Ritkán fordul elő és általában enyhe az émelygés, puffadás, hasi fájdalom, steatorrhoea, amelyek az exokrin pancreas működésének gátlása miatt alakulhatnak ki,^{12, 36} és ezen enzimek pótlásával a tünetek javíthatóak. A gyomortónusra és a duodenummotilitásra kifejtett hatás miatt az SSA meghosszabbíthatja a gyomorürülést és a gastrointestinalis tranzitidőt.¹⁷ A szerek legfontosabb mellékhatása a kolecisztokinin gátlása miatt létrejövő renyhébb epehólyag-kontrakciók, és a következményes epekövesség. A profilaktikus cholecystectomy azonban nem javasolt a ritkán kialakuló akut tünetek miatt.⁸

A pasireotid a legújabb SSA, amelyet leginkább acromegalia és Cushing-kór kezelésére alkalmaznak,^{9, 40} de egyes eredmények szerint a gastrointestinalis neuroendokrin daganatokban is eredményes lehet.³⁰ A hatóanyag jelenleg napi kétszeri 1200 µg dózisban adható subcutan injekcióban, illetve 60 mg dózisban havi egyszeri intramuscularis formában.⁵³ A szer legfontosabb mellékhatása a hyperglykaemia, mivel az SSSTR5-höz való kötődésen keresztül befolyásolja a pancreas β-sejtjeinek inzulinelválasztását.⁵³

Szomatostatinanalóg-kezelés a hormonális tünetek gátlására

A carcinoid szindrómában elsőnek választandó szerek az SSA-k. Több vizsgálat is megerősítette az octreotid és lanreotid hasonló hatékonyságát a klinikai tünetek (flush, hasmenés), az életminőség és a biológiai markerek (kromogranin A és vizelet-5-hidroxi-indolacetát) gyors javulásában.^{29, 35} A tünetek fokozódása vagy a hagyományos kezelésre rezisztens daganatok esetén gyakoribb vagy nagyobb dózisu adagolással lehet a betegek egy részében eredményt elérni.^{8, 30}

A szerotonin vagy más vazóaktív anyagok akut kiáramlása miatt kialakuló keringés-összeomlást (tachycardia, szívritmuszavar, súlyos hypotonia) carcinoid krízisnek nevezzük. További jellemzői az elhúzódó, kiterjedt bőrpír, a súlyos hasmenés, de idegrendszeri tünetek, fejfájás, szédülés, aluszékonyság és kóma is kialakulhat. A krízis leggyakrabban fizikai stresszhelyzethez, ezáltal noradrenalinfelszabaduláshoz és anesztéziához kapcsolódhat.⁵⁰ Emiatt a carcinoid szindrómás betegek műtétje előtt 1-2 órával javasolt kiegészítő 250–500 µg subcutan vagy intravénás octreotid alkalmazása.²⁸ A krízis kezelésére az intravénás bolusban adott 500–1000 µg octreotid a protokoll.^{8, 36}

Funkcionáló pNET esetén az SSA-kezelés 80–90%-ban javította a tüneteket VIP-omás betegekben, továbbá hasonló mértékben a glukagonomára jellegzetes nekrotikus migráló erythemát is.^{16, 53} Gastrinoma kezelésében is hatékonyak az SSA-k, de e betegekben még mindig a nagy dózisu protonpumpagátlók (PPI) a

leghatékonyabbak a gyomorsav-túltermelés okozta tünetek enyhítésére. Insulinoma tekintetében az SSA-hatás nem mérvadó, mivel e daganatokban az SSSTR2-kifejeződés alacsony,³⁶ továbbá hypoglykaemia alakulhat ki az ellenreguláló glukagon gátlása miatt.²¹

A tüdő funkcionáló neuroendokrin daganatai az adrenokortikotropin- (ACTH-) termelés miatt az ectopiás Cushing-szindróma leggyakoribb okozói, továbbá összefüggésbe hozhatók atípusos és típusos carcinoid szindrómával is.⁸ Több tanulmány is leírta az SSA-k kedvező hatását a hormontermelő tüődaganatok esetén.¹⁸

A szomatostatinanalógok tumorelles hatását igazoló klinikai vizsgálatok

Korábban is voltak olyan megfigyelések, hogy e szerek a NET progresszióját csökkenteni képesek.^{11, 24, 54} Sőt a betegek túlélése is növekedett az octreotid klinikai alkalmazása óta eltelt időszakban.⁵⁶ Mindazonáltal 2009-ig kellett várni az első kettős vak, placebokontrollált vizsgálatra, amely bebizonyította az octreotid LAR-nak a daganat progresszióját gátló hatását.⁴⁸ A PROMID (Placebo controlled, doubleblind, prospective, Randomized study on the effect of Octreotid LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDgut tumors) vizsgálatba 85, jól differenciált, előrehaladott (inoperabilis vagy metasztatikus) középbél-eredetű NET-ben szenvedő beteget vontak be, akikből 43-an 28 naponta 30 mg octreotid LAR-t kaptak, míg a placebo csoport 42 főből állt. Az elsődleges végpont a daganatprogresszióig eltelt idő, illetve a NET által okozott halál volt. Az átlagos (medián) progressziómentes túlélés (progression free survival-PFS) jelentősen hosszabb volt az octreotidkezelést kapó alcsoportban (14,3 hónap versus 6 hónap). A kezelésre a hormonálisan aktív és inaktív daganat is egyformán reagált. A vizsgálat kimutatta, hogy a kezelés abban az esetben volt a legkedvezőbb, ha a primer tumort eltávolították, illetve ha a máj daganatos érintettsége <10% volt. A halálozást tekintve azonban a vizsgálat nem tudott kimutatni kedvező hatást az octreotiddal kezelték között.

2014-ben tették közzé a CLARINET vizsgálat (Controlled Study of Lanreotid Antiproliferative Response in Neuroendocrine Tumors) eredményeit, amelyben 204 beteg adatait elemezték.⁶ Közülük 103-an lanreotidot kaptak négyhetente 120 mg dózisban, míg placebót 101-en. Ebben a kettős vak, placebokontrollált, III. fázisú vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik jól vagy közepesen differenciált, G1 és G2 (a Ki-67-indexük <10% volt), lokálisan nem eltávolítható vagy metasztatikus, hormonálisan inaktív, szomatostatinreceptor-szcintigráfia során pozitív daganatban szenvedtek. Az elsődleges végpont e vizsgálatban is a progresszióig eltelt idő, illetve a daganat okozta halál volt. Eltérés volt a PROMID vizsgálatához képest, hogy ebben a vizsgálatban a RECIST (Response Evaluation

Criteria in Solid Tumors) egydimenziós kritériumait használták a progresszió megítélésére, szemben a PROMID vizsgálatnál alkalmazott kétdimenziós WHO rendszerrel. További eltérés volt, hogy míg a PROMID vizsgálatban a májmetasztázisok csupán a máj 10%-át infiltrálták, addig a CLARINET vizsgálatban a máj-érintettség 25%-nál nagyobb volt a betegek harmadában, illetve nemcsak középbél- (vékonybél-) eredetű daganatos betegeket vontak be, hanem pancreas-, hátsóbél-, illetve ismeretlen eredetű NET-et is.

A vizsgálat kimutatta a lanreotid hatásosságát a progressziómentes túlélést tekintve. Ezt támasztja alá, hogy a PFS a 24 hónapos követési idő után 65% volt a lanreotidot kapó csoportban, szemben a placebo csoport 33%-ával. Az utóbbi csoportban a medián PFS 18 hónap volt, míg a lanreotiddal kezelt betegek esetén ez ki sem alakult. Az alcsoportok elemzése kimutatta, hogy a kezelés mind kis és nagyobb kiterjedésű májátét, mind az alacsonyan (G1) vagy közepesen (G2) differenciált daganat esetén is hatásos volt. A középbél-eredetű daganatok reagáltak legjobban a kezelésre.

Egy 2015-ben közzétett, II. fázisú vizsgálat elemezte a négyhetente 60 mg dózisban adott pasireotid LAR hatását metasztatikus pancreas vagy extrapancreaticus, G1 vagy G2 NET-ben szenvedő betegeknél.⁷ A legkedvezőbb túlélést kis kiterjedésű májérintettség, normális kromogranin A szint és magas SSTR5-kifejeződés mellett találták. A medián PFS 11 hónap volt, és habár a kezelés sikeres volt, a betegek nagy részében (közel 80%-ukban) kialakult hyperglykaemia kérdésessé teszi a pasireotid első vonalbeli szerként való alkalmazhatóságát. További vizsgálatok szükségesek a tekintetben is, hogy a szer alkalmazható-e octreotid- vagy lanreotidkezelés mellett kialakult progresszió esetén.

Az SSA tumorelles hatását eddig csak kevés vizsgálat elemezte a tüdő carcinoid daganataiban.¹⁰ A kezelés sikerét előre jelezheti a SSTR2-kifejeződés mértéke.⁴⁵ Az octreotid LAR önmagában is hatásosnak tűnik a PFS javításban és a tumor méretének csökkentésében is.³⁹ Jelenleg is zajlik Európában egy prospektív II. fázisú vizsgálat, amely a pasireotid, az everolimus vagy a két szer együttes hatását vizsgálja tüdő- vagy thymuseredetű NET esetén (LUNA vizsgálat).⁸

Új terápiás lehetőségek

Az új lehetőségek közé tartozik az emelt dózisú SSA (pl. 60 mg octreotid LAR/hó) kezelés.^{36, 51} Az emelt dózis az elégtelen tüneti kontroll vagy a radiológiai progresszió miatt vált szükségessé. A betegek több, mint 80%-ában javultak a tünetek.⁵¹ Több másik tanulmány pedig antiproliferatív hatást is igazolt a betegek 40–75%-ában az emelt dózisú octreotid/lanreotid kezelés mellett is.^{13, 14} Mindazonáltal további vizsgálatok szükségesek a szignifikáns antitumor hatás igazolására a viszonylag kisszámú beteg és a rövid követési idő miatt.

További lehetőséget jelenthetnek az új szerek, mint

a somatoprim és a dopastatin. A somatoprim nagy affinitással kötődik az SSTR2,4,5-höz, és ígéretes hatást fejt ki octreotidrezisztens hypophysistumorokban is. Mellékhatásként ritkábban jelentkezik hyperglykaemia, mivel kevésbé nyomja el az inzulinválasztást.⁴¹ A dopastatin mind a SSTR2-höz, mind a dopaminreceptor 2-höz képes kötődni. Az SSTR5-höz affinitása kicsi, emiatt kevésbé okoz hyperglykaemiát. A szernek in vitro tumorelles hatását észlelték, illetve acromegáliában is alkalmazhatónak tűnt, mivel hosszan elnyújtva csökkenti a GH-szintet.⁵³ Bár a dopastatin kezdetben ígéretesnek bizonyult, a klinikai vizsgálatokat a későbbiekben leállították az elégtelen SST-hatás miatt.^{8, 36, 53}

Irodalom

1. **Abdel-Rahman O, Fouad M:** Bevacizumab-based combination therapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a systematic review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; **141**: 295–305.
2. **Adams RL, Adams IP, Lindow SW, Atkin SL:** Inhibition of endothelial proliferation by the somatostatin analogue SOM230. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; **61**: 431–436.
3. **Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J:** SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; **31**: 1133–1140.
4. **Betke KM, Wells CA, Hamm HE:** GPCR mediated regulation of synaptic transmission. *Prog Neurobiol* 2012; **96**: 304–321.
5. **Bousquet C, Puente E, Buscaïl L, Vaysse N, Susini C:** Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001; **47(Suppl 2)**: 30–39.
6. **Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniwski P:** Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; **371**: 224–233.
7. **Cives M, Kunz PL, Morse B, Coppola D, Schell MJ, Campos T, Nguyen PT, Nandoskar P, Khandelwal V, Strosberg JR:** Phase II clinical trial of pasireotide long-acting repeatable in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2015; **22**: 1–9.
8. **Cives M, Strosberg J:** The Expanding Role of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors. *Drugs* 2015; **75**: 847–858.
9. **Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BMK:** A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; **366**: 914–924.
10. **De Dosso S, Bajetta E, Procopio G, Cortinovi D, Buzzoni R, Catena L, Platania M, Verzoni E:** Pulmonary carcinoid tumors: indolent but not benign. *Oncology* 2007; **73(3-4)**: 162–168.
11. **Ducreux M, Ruzsniwski P, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, Raymond JM, Dupas JL, Guerou H, Jian R, Genestin E, Hammel P, Rougier P:** The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3276–3281.

12. **Eriksson B, Oberg K:** Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* 1999; **10(Suppl 2):** S31–38.
13. **Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K:** High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; **8:** 1041–1044.
14. **Faiss S, R ath U, Mansmann U, Caird D, Clemens N, Riecken EO, Wiedenmann B:** Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; **60:** 469–476.
15. **Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, Moss RA, Schreiber S, Tsushima DA, Mowatt KB, Dinnen RD, Mao Y, Stevens PD, Schroppe B, Allendorf J, Lee JA, Sherman WH, Chabot JA:** Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; **71:** 663–670.
16. **Frankton S, Bloom SR:** Gastrointestinal endocrine tumours. Glucagonomas. *Baillieres. Clin Gastroenterol* 1996; **10:** 697–705.
17. **Gregersen T, Gr nb k H, Wors e J, Schlageter V, Laurberg S, Krogh K:** Effects of Sandostatin LAR on gastrointestinal motility in patients with neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2011; **46:** 895–902.
18. **Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Korbonits M:** The role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours. *Mol Cell Endocrinol* 2008; **286:** 238–250.
19. **Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB:** Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2008; **15:** 701–720.
20. **Guillermet J, Saint-Laurent N, Rochaix P, Cuvillier O, Levade T, Schally AV, Pradayrol L, Buscail L, Susini C, Bousquet C:** Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2003; **100:** 155–160.
21. **Healy ML, Dawson SJ, Murray RML, Zalberg J, Jefford M:** Severe hypoglycaemia after long-acting octreotide in a patient with an unrecognized malignant insulinoma. *Intern Med J* 2007; **37:** 406–409.
22. **de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SWJ:** Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; **10:** 451–458.
23. **Igaz P:** A szomatostatintanal gok hat konys ga a neuroendokrin daganatok kezelésében az  j klinikai vizsgálatok t krében. *Orv Hetil* 2014; **155:** 1908–1912.
24. **Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME:** Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34:** 235–242.
25. **Kim SJ, Kim JW, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, Seog Heo D, Bang YJ:** Biological characteristics and treatment outcomes of metastatic or recurrent neuroendocrine tumors: tumor grade and metastatic site are important for treatment strategy. *BMC Cancer* 2010; **10:** 448.
26. **Klimstra DS:** Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013; **40:** 23–36.
27. **K lby L, Persson G, Franz n S, Ahr n B:** Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; **90:** 687–693.
28. **Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG:** Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1985; **313:** 1229–1230.
29. **Kvols LK, Moertel CG, O’Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG:** Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; **315:** 663–666.
30. **Kvols LK, Oberg KE, O’Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, Hu K, Zhang Y, Hughes G, Anthony L, Wiedenmann B:** Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; **19:** 657–666.
31. **Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P:** Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **67:** 282–289.
32. **Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker R V, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; **9:** 61–72.
33. **Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI:** Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31:** 169–88.
34. **O’Dorisio TM, Gagarella TS, Mekhjian HS, Rao B, O’Dorisio MS:** Somatostatin and analogues in the treatment of VIPoma. *Ann N Y Acad Sci* 1988; **527:** 528–535.
35. **O’Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouch  O, Catus F, Blumberg J, Ruzniewski P:** Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; **88:** 770–776.
36. ** berg KE:** The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R. Coll. Radiol)* 2012; **24:** 282–293.
37. ** berg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP:** Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; **139:** 742–753.
38. ** berg K:** Biotherapies for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; **26:** 833–841.
39. **Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, H rsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Oberg K, Van Cutsem E, Yao JC:** Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; **378:** 2005–2012.
40. **Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, Salgado LR,**

- Lacroix A, Schopohl J, Biller BMK:** Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; **81**: 408–417.
41. **Plöckinger U, Hoffmann U, Geese M, Lupp A, Buchfelder M, Flitsch J, Vajkoczy P, Jakob W, Saeger W, Schulz S, Dohrmann C:** DG3173 (somatoprim), a unique somatostatin receptor subtypes 2-, 4- and 5-selective analogue, effectively reduces GH secretion in human GH-secreting pituitary adenomas even in Octreotide non-responsive tumours. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 223–234.
 42. **Pyronnet S, Bousquet C, Najib S, Azar R, Laklai H, Susini C:** Antitumor effects of somatostatin. *Mol Cell Endocrinol* 2008; **286**: 230–237.
 43. **Rai U, Thrimawithana TR, Valery C Young SA:** Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacol Ther* 2015; **152**: 98–110.
 44. **Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzniewski P:** Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 501–513.
 45. **Righi L, Volante M, Rapa I, Vatrano S, Pelosi G, Papotti M:** Therapeutic biomarkers in lung neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol* 2014; **25**: 371–377.
 46. **Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Arduzzoni A, Campanini N, Carbognani P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G:** Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2014; **21**: 1–16.
 47. **Rindi G, Petrone G, Inzani F:** The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; **25**: 186–192.
 48. **Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Blaker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R:** Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4656–4663.
 49. **Schmid HA, Schoeffter P:** Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; **80(Suppl 1)**: 47–50.
 50. **Strosberg J:** Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; **26**: 755–773.
 51. **Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, Rademaker AW, Kulke MH:** Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist* 2014; **19**: 930–936.
 52. **Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK:** Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 420–425.
 53. **Toumpanakis C, Caplin ME:** Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013; **40**: 56–68.
 54. **Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, Srirajaskanthan R, Soh J, Davies P, Buscombe J, Caplin ME:** Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **30**: 733–740.
 55. **Weckbecker G, Briner U, Lewis I, Bruns C:** SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs. *Endocrinology* 2002; **143**: 4123–4130.
 56. **Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB:** One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 3063–3072.
 57. **Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K:** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 514–523.

Levelezési cím: Dr. Igaz Péter
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu

A GYOMORSAV-ELVÁLASZTÁS GÁTLÁSÁNAK ÚJ MEGKÖZELÍTÉSE

Dr. Herszényi László, Dr. Müllner Katalin, Dr. Juhász Márk, Dr. Miheller Pál, Dr. Mihály Emese, 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 jelenleg ismert leghatékonyabb savgátló gyógyszerek. A modern savszekréció-gátlás sikere ellenére számos megoldatlan kérdés maradt a savfüggő kórképek kezelése során. Mivel a betegek egy része nem reagál megfelelően a protonpumpagátló kezelésre, ezekben az esetekben hatékonyabb és tartósabb savszekréció-gátló gyógyszerekre van szükség. Számos, még hatékonyabb savképződést gátló új gyógyszer vizsgálata van folyamatban. Idetartoznak az új készerelesű, módosított, valamint újonnan kifejlesztett protonpumpagátlók, valamint a káliumkompetitív savblokkoló gyógyszerek.*

Kulcsszavak: *protonpumpagátló, savgátlás, savfüggő kórkép, savpumpa-antagonista, káliumkompetitív savblokkoló*

Herszényi L, Müllner K, Juhász M, Miheller P, Mihály E, Tulassay Z: NEW APPROACH OF GASTRIC ACID INHIBITION

SUMMARY: *Effective gastric acid suppressive therapy has significantly improved the therapy and outcome of acid-related disorders. Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective gastric acid suppressants. Despite the dramatic success of pharmacological acid suppression a number of challenges remain in the management of acid related-disorders. Since a proportion of patients fail to respond to proton pump inhibitor therapy, more potent and long-lasting drugs are needed. Several new drugs are currently being investigated to provide a more profound acid inhibition. These include new drug formulation, novel proton pump inhibitors as well as potassium-competitive acid blockers.*

Keywords: *proton pump inhibitor, acid inhibition, acid-related disorder, acid-pump antagonist, potassium-competitive acid blocker*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 323–326.

A gyomor sósavválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetil-kolin és a gasztrin. A savtermelés végző lépcsője a H^+/K^+ -ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő kórképek kezelését és kimenetelét. A protonpumpagátlók (PPI) az eddigi ismert 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 irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a H^+/K^+ -ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának utolsó lépcsője.^{5,6}

A PPI-vegyületek szerkezetükben hasonlóak, közös bennük a piridinil-szulfonilbenzimidazol váz. Jelenleg elérhető protonpumpagátló hatóanyagok az omeprazol, a lansoprazol, a pantoprazol, a rabeprazol és az esomeprazol. Valamennyi PPI hatékony és biztonságos kezelési lehetőséget nyújt a savfüggő kórképek kezelésében.

A PPI-k ún. „prodrug” gyógyszerek. A prodrug PPI-szerekből a parietalis sejtek canaliculusaiban nem enzimatisz átalakulás nyomán szulfensavak, majd szulfenamidok keletkeznek; ez utóbbiak már a protonpumpát gátló aktív vegyületek. A PPI-k szulfenamid formái kovalensen kötődnek a parietalis sejtek canalicularis membránján lévő aktív H^+/K^+ -ATP-áz szulfhidril csoportjaihoz (inaktív pumpák működését nem befolyásolják), ezzel irreverzibilisen gátolják a protonpumpa aktivitását. A fenti folyamat savfüggő módon történik.⁷

A protonpumpagátlás a kovalens kötődés miatt irreverzibilis, ezért a protonpumpák aktivitása új protonpumpák szintézisével áll helyre. Mivel a parietalis sejtekben lévő H^+/K^+ -ATP-ázok folyamatosan de novo szintetizálódnak (naponta a pumpák kb. 25%-a termelődik újra), a folyamatos savszekréció-gátló hatás eléréséhez naponta kell szedni a PPI-vegyületeket. A H^+/K^+ -ATP-áz citoplazmából a szekretoros canaliculu-

sok membránjára történő áthelyeződésének legerősebb serkentője az étkezés, ezért a PPI-szert étkezés előtt kell bevenni. Fontos hangsúlyozni, hogy a végleges, stabil („steady state”) savgátlás kialakulásához rendszerint 3–5 napra van szükség, ezért kumulatív hatáskezdetről beszélhetünk. A PPI-szereknek rövid a plazmabeli féléletideje (90 perc), és nem képesek 100%-os savszekréció-gátlásra, mivel az ATP-áz féléletideje kb. 50 óra. A PPI-szerek a parietalis sejtek savtereiben viszonylag kisebb (a plazmához képest ezerszeres) koncentrációban vannak jelen.¹⁹

A protonpumpák kb. 1/3-a 24 óra alatt képződik, ezért akár napi kétszeri PPI-kezelés mellett is, újabb protonpumpák szintetizálódnak a PPI-szer újabb bevétele előtt. Többek között ezzel a ténnyel magyarázható az éjszakai savszekréció-gátlás nehézsége.

A savfüggő kórképek kezelésében néhány kérdés nem teljes mértékben megoldott. Idetartoznak pl. a nyelőcső refluxbetegsége során a PPI-kezelésre refrakter esetek, a nem szteroid gyulladásgátló (NSAID-) szerek által okozott gastropathia, a nem varixeredetű felső tápcsatornai vérzések gyógyszeres kezelése, valamint a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés eradikációja. Ezekben az esetekben felmerül a gyorsabb, még erősebb és tartósabb savgátlás szükségessége.^{15, 21, 25}

Módosított és újonnan kifejlesztett protonpumpagátló szerek

Az újonnan kifejlesztett *pantoprazol hemimagnézium-monohidrát* molekulában a nátriumot a magnézium váltja fel. A módosítás következtében a pantoprazol magnéziumsója (pantoprazol-Mg) a nátriumsóval (pantoprazol-Na) összehasonlítva eltérő farmakokinetikát mutat. A pantoprazol-Mg-ra jellemző az erősen szelektív pH-dependens felhalmozódás a parietalis sejtben. Per os adagolást követően farmakokinetikájára a lineáris, nagymértékben előrejelezhető farmakokinetika jellemző a szokásos adagolási tartományban, azaz a görbe alatti terület (AUC) és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) a dózissal arányosan növekszik. A pantoprazol-Mg esetében csekély a valószínűsége a gyógyszer- (drug–drug) kölcsönhatásoknak. A pantoprazol-Mg lebomlásának felezési ideje a pantoprazol-Na felezési idejénél 23%-kal hosszabb, amely nyújtott gyógyszer-expozíciót, és vélhetően hosszabb tartamú savszekréció-gátlást eredményezhet.^{4, 13, 17, 18}

Az elhúzódó hatású (delayed-release) PPI-szerek (*DR-PPI*) (dexamoprazole modified release, MR; rabeprazole extended release, ER; esomeprazole stronium delayed-release, Esomezol) nyújtott gyógyszer-expozíciót, elhúzódóbb savgátlást biztosítanak. Fokozottabb klinikai hatékonyságuk mellett azonban napi egyszeri adagolással rendszerint nem képesek a tökéletes éjszakai savgátlásra.

Az egyéb farmakológiai próbálkozások (pl. instant release omeprazole, *IR-omeprazol* vagy ilaprazol) bizonyos további előnyt jelenthetnek a korábbi PPI-sze-

rekhez képest, de a még hatékonyabb savszekréció-gátlást ezek a szerek sem oldották meg.⁸

Az utóbbi időben számos újabb molekulát fejlesztettek ki, amelyek I-II-es vizsgálati fázisban vannak. Közülük a két új PPI-szer, a *tenatoprazol* (nem benzimidazol derivátum) és az AGN-201904-Z (*omeprazol pro-drug*) esetében hosszabb a féléletidő, mint a jelenleg ismert PPI-szerek esetében (9, illetve 4 óra, az ismert 1,5–2 órához képest). Ennek köszönhetően hatékonyabban csökkentik az éjszakai savképződést, és alkalmazásuk során ritkábban jelentkezik az ún. „éjszakai savattörés” jelensége.²²

Káliumkompetitív savblokkoló szerek

A savgátlás új gyógyszer-generációját az ún. savpumpa-antagonisták, más néven K⁺-kompetitív savblokkoló szerek (K⁺-competitive acid blockers, P-CAB) képezik, amelyek a protonpumpa K⁺-kompetitív gátlói. A P-CAB-szerek protonációt követően közvetlenül a H⁺/K⁺-ATP-áz enzimen fejtik ki hatásukat, specifikusan a H⁺/K⁺-ATP-áz ún. K⁺-kötő régiójával szemben mutatnak strukturális specificitást. A parietalis sejt savtereiben a PPI-szerekhez képest nagyságrendileg nagyobb, szuperkoncentrációban vannak jelen (százszerszeres nagyobb koncentrációban, mint a plazmában). A P-CAB-szerek reverzibilisen kötődnek a protonpumpához. Dózisfüggően gátolják a savképződést, már az első dózist követően maximális hatást fejtenek ki, és ismétlődő alkalmazásuk során a kezdeti hatékonyság változatlanul fennmarad. A fentiek miatt a PPI-szerekhez képest gyorsabb és elhúzódóbb, gyakorlatilag 24 órás savszekréció-gátlást biztosítanak.^{1, 12, 14, 16}

A P-CAB-szerek és a PPI-szerek hatásmechanizmusa közötti legfontosabb különbségeket az 1. táblázat foglalja össze.

A P-CAB kedvező farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságaiból adódóan klinikai szempontból is előnyös hatás feltételezhető. A P-CAB-szerek várhatóan gyorsabb és kifejezettebb savszekréció-gátlást idéznek elő, mint a szokványos PPI-szerek. A Takecab[®] néven Japánban 2015 februárjában törzskönyvezett vonoprazannal kapcsolatos vizsgálatok megerősítik ezeket a várakozásokat.^{2, 3, 23}

A vonoprazan savgátló hatása *in vitro* körülmények között 350-szer erősebb, mint a lansoprazolé. Már az első 20 mg vonoprazan adagot követően a 4 feletti intragastricus pH-érték 4 órán belül bekövetkezett, és a pH-emelkedés 24 órán át azonos szinten fennmaradt. A vonoprazan további előnyeként említendő, hogy aktív metabolizálódása ellenére minimális genetikai polimorfizmus hatás várható. A vonoprazan előnyeit, kedvező hatásait a 2. táblázat foglalja össze.

Következtetések

A kezdeti klinikai eredmények arra utalnak, hogy a vonoprazan segítségével hatékonyabb és tartósabb sav-

**1. táblázat. A K⁺-kompetitív savblokkoló (P-CAB)
és a PPI-szerek hatásmechanizmusa közötti legfontosabb
különbségek**

P-CAB-szerek	PPI-szerek
Protonációt követően közvetlenül a H ⁺ /K ⁺ -ATP-áz enzimen fejtik hatásukat	Aktív formává, szulfenamiddá történő átalakulás szükséges a hatás kifejtéséhez
A parietalis sejt savtereiben kifejezett (szuper) koncentráció (100 000-szer nagyobb, mint a plazmában)	A parietalis sejt savtereiben kisebb mértékű koncentráció (1000-szer nagyobb, mint a plazmában)
Kompetitív módon kötődik a H ⁺ /K ⁺ -ATP-áz K ⁺ -kötődő helyéhez	Kovalensen kötődik a H ⁺ /K ⁺ -ATP-áz enzimhez
Reverzibilis kötődés a protonpumpához	Irreverzibilis kötődés a protonpumpához
Már az első dózist követően teljes mértékű hatás	Ismételt dózist követően teljes mértékű hatás

2. táblázat. A vonoprazan legfontosabb jellemzői

„First-in-class” káliumkompetitív savgátló
A savképződést a H⁺/K⁺-ATP-áz enzim reverzibilis és kompetitív gátlása révén éri el
In vitro körülmények között a lansoprazolhoz képest 350-szer erősebb savgátló hatása van
Az első 20 mg vonoprazan dózist követően 4 órán belül 4 feletti az intragastricus pH-érték; a pH-emelkedés 24 órán át, azonos szinten fennmarad
Az aktív metabolizálódás ellenére minimális genetikai polimorfizmus hatás

gátlás érhető el, mint az eddig ismert PPI-szerek esetében. A vonoprazan jól tolerálható és biztonságos.^{11, 20, 24}

Az előzetes eredmények arra utalnak, hogy a PPI-alapú eradiciós kezelés sikertelensége esetén a vonoprazannal elérhető kifejezettebb savszekréció-gátlás a *H. pylori* fertőzés eradiciója során is előnyt jelenthet.¹⁰

A közeljövő vizsgálatai fogják egyértelművé tenni, hogy a P-CAB-szerek jelentős farmakonetikai és farmakodinámiai előnyei valóban érdemi klinikai haszonnal járnak-e.

A P-CAB-szerek esetében a rutinszerű alkalmazás szükségessége, a pontos javallat és a hosszú távú biztonságosság még egyaránt megválaszolásra váró kérdések.⁹

Irodalom

1. **Andersson K, Carlsson E:** Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 2005; **108**: 294-307.

2. **Echizen H:** The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2015; DOI 10.1007/s40262-015-0326-7. Epub.
3. **Garnock-Jones K:** Vonoprazan: first global approval. *Drugs* 2015; **75**: 439-443.
4. **Hein J:** Comparison of the efficacy and safety of pantoprazole magnesium and pantoprazole sodium in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Clin Drug Invest* 2011; **31**: 655-664.
5. **Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z:** A gastroesophagealis reflux betegség kórisméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 195-202.
6. **Herszényi L, Hritz I, Rosztóczy A, Madách K, Gál J, Tulassay Z:** A savfüggő kórképek aktuális kérdései. *Magy Belorv Arch* 2013; **66**: 70-79.
7. **Herszényi L, Müllner K, Rác I, Tulassay Z:** A protonpumpa gátló kezelés újabb szempontjai. *Magy Belorv Arch* 2015; **3**: 157-162.
8. **Hunt RH:** Acid suppression for reflux disease: “off-the-peg” or a tailored approach? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 210-213.
9. **Hunt R, Scarpignato C:** Potassium-competitive acid blockers (P-CAB-s): are they finally ready for prime time in acid-related disease? *Clin Translational Gastroenterology* 2015; **6**: e119. Epub.
10. **Inaba T, Iwamuro M, Toyokawa T, Okada H:** Letter: promising results of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan-based triple therapy after failure of proton pump inhibitor-based triple therapy. *APT* 2016; **43**: 179-180.
11. **Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R:** Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-4378 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *APT* 2015; **41**: 636-648.
12. **Kondo M, Kawamoto M, Hasuoka A, Kajino M, Inatomi N, Tarui N:** High-throughput screening of potassium-competitive acid blockers. *J Biomol Screening* 2012; **17**: 177-182.
13. **López-Alvarenga JC, Orr W, Vargas-Romero JA, Remes-Troche JM, Morales-Arámbula M, Soto-Pérez JC, Mateos-Pérez G, Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, López-Colombo A, Orozco-Gamiz A, Saez-Ríos A, Arellano-Planarte A, Chiu-Ugalde J, Tholen A, Horbach S, Lundberg L, Fass R:** Relief of night-time symptoms associated with gastroesophageal reflux disease following 4 weeks of treatment with pantoprazole magnesium: The Mexican Gastroesophageal Reflux Disease Working Group. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; **20**: 64-73.
14. **Luo HJ, Deng WQ, Zuo K:** Protonated form: the potent form of potassium competitive acid blockers. *PLOSOne* 2014; **9**: e97688.
15. **Malfertheiner P, Selgrad M:** *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; **30**: 589-595.
16. **Maradey-Romero C, Fass R:** New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; **20**: 6-16.

17. **Moraes-Filho JP, Pedrosa M, Quigley EM, and PAMES Study Group:** Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**: 47-56.
18. **Remes-Troche JM, Sobrino-Cossio S, Soto-Perez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arambula M, Orozco-Gamiz A:** Efficacy, safety, and tolerability of pantoprazole magnesium in the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a prospective, multicenter, post-marketing observational study. *Clin Drug Invest* 2014; **34**: 83-93.
19. **Robinson M HJ:** Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Drugs* 2003; **63**: 2739-2754.
20. **Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M:** Acid inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects: a randomised open-label cross-over study. *APT* 2015; **42**: 719-730.
21. **Scarpignato C, Hunt RH:** Editorial: Towards extended acid suppression – the search continues. *APT* 2015; **42**: 1027-1029.
22. **Scarpignato C, Hunt RH:** Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Opin Pharmacol* 2008; **8**: 677-684.
23. **Scott DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G:** The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric K^+, K^+ -ATPase. *APT* 2015; **42**: 1315-1326.
24. **Srinivas NR:** Letter: vonoprazan, a long-lasting acid suppressor of the gastric H^+, K^+ -ATPases with – implications for renal H^+, K^+ -ATPases. *APT* 2016; **43**: 438-443.
25. **Sugano K, Tack J, Kuipers E, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P:** Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; **64**: 1353-1367.

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

ANTISZENZS OLIGONUKLEOTID KEZELÉS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN SZENVEDŐK KÖRÉBEN

Dr. Csontos Ágnes Anna, Dr. Patai Árpád V., Dr. Miheller Pál

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az utóbbi időben három antiszensz oligonukleotid készítmény hatását tanulmányozták klinikai vizsgálatok gyulladásos bélbetegségben szenvedők körében. Az alicaforsen, ami az intercelluláris adhéziós molekula-I (ICAM-1) gátlásán keresztül fejti ki hatását, Crohn-betegségben szenvedőkben kevésbé mutatkozott hatékonynak, ugyanakkor colitis ulcerosás betegekben lokálisan alkalmazva jó hatásúnak bizonyult. A DIMS0150-et, a nukleáris faktor κ B-p65-re ható molekulát vizsgáló preklinikai tanulmányok igen reménykeltő eredménnyel zárultak, és jelenleg is több klinikai vizsgálat zajlik a szerrel kapcsolatban. A transzformációs növekedési faktor- β 1 (TGF- β 1-) gátló mongersen biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult a Crohn-betegek körében végzett II. fázisú vizsgálatok során. Az orális formában adagolt mongersen alkalmazásával klinikai remissziót sikerült elérni az aktív betegségben szenvedők több, mint 50%-ában.

Kulcsszavak: antiszensz oligonukleotid (ASO), biológiai kezelés, gyulladásos bélbetegség

Csontos AA, Patai AV, Miheller P: ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY: Antisense oligonucleotide therapy is gaining space among inflammatory bowel disease patients, and therapeutic compounds have been investigated in clinical trials. Alicaforsen, which targets intercellular adhesion molecule-I, was not effective in Crohn's disease, but it had a beneficial effect when it was administered as an enema to patients suffering from ulcerative colitis. According to pre-clinical studies, DIMS0150, a molecule that inhibits nuclear factor κ B-p65 had a promising effect and further clinical trials are actually under evaluation. Mongersen, a transforming growth factor- β (TGF- β 1) inhibitor was found to be safe and well-tolerated among Crohn's disease patients and it indicated clinical remission in more than 50% of patients with active disease.

Keywords: antisense oligonucleotide (ASO), biological treatment, inflammatory bowel disease

Magy Belorv Arch 2015; 68: 327–329.

Az mRNS-transzláció gátlásán alapuló gyógyszer-család, az antiszensz oligonukleotidok (ASO) lehetséges terápiás felhasználása egyre több figyelmet kap a nemzetközi szakirodalomban. Ahogy azt a Marafini és munkatársai által közzétett összefoglaló közleményben is olvashatjuk, az ASO-k olyan viszonylag rövid, 13–15 nukleotidból álló, egyláncú molekulák, amelyek messenger-RNS- vagy DNS-szekvenciákat tartalmaznak.³ A sejtekbe receptormediált vagy pinocitotikus úton jutva fejtik ki hatásukat. A legtöbb ASO az RN-áz H enzimen keresztül az RNS/DNS duplex hidrolízisét idézi elő, ezáltal gátolja a transzkripció és transzlációs folyamatokat.¹⁰ Az eredményesebb biológiai hatásosulás érdekében kémiaiilag módosított (pl. foszforotioát csoporttal ellátott) ASO-kkal korábban már kedvező eredményeket sikerült elérni egyes rosszindulatú daganatok (pl. melanoma malignum, krónikus lymphocytás leukaemia) kezelésében.^{1, 12}

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel

disease, IBD) patomechanizmusában szerepet játszó gyulladásos kemokinek és a leukocytamigrációban részt vevő sejtfelszíni molekulák (pl. adhéziós molekulák és integrinek) gátlása a jövőben új lehetőségeket tárhat fel a kórképek kezelésében. Eddig az antiszensz oligonukleotid készítmények közül három csoport hatását tanulmányozták klinikai vizsgálatok az IBD-ben szenvedő betegek körében.

Alicaforsen

Az alicaforsen, az intercelluláris adhéziós molekula-I (ICAM-I) gátlásán keresztül fejti ki hatását. Az ICAM-I a szelektin családba tartozó adhéziós molekula, amely a gyulladásos mechanizmusban aktivált leukocytá érfelszínén történő gördülését segíti elő. A molekula képződésének gátlása vagy a molekula neutralizáló antitestekkel történő blokádjá megakadályozza a fehérvérsejtek bélfalba jutását, gátolja gyulladásos folyamat

kialakulását és enyhíti lezajlását, ezáltal potenciális terápiás célpont lehet az IBD kezelésében. Az ISIS 2302 alicaforsen, RN-áz függő ASO a gyógyszercsalád első olyan tagja, amelyet gyulladásos bélbetegségben szenvedők estében is kipróbáltak.

Bár a Crohn-betegek körében végzett vizsgálatok kezdeti eredményei ígéretesnek tűntek, azonban két, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált tanulmány során sem az intravénás, sem a subcutan adagolás nem hozta meg a várt hatást.^{8, 11} Az alicaforsennel nem sikerült elérni a vizsgálatok által kijelölt elsődleges végpontot, a 14. heti szteroidmentes remissziót. A hatástalanság háttere nem teljesen tisztázott. Egyrészt felmerült, hogy a szisztémás adagolásnak nincs megfelelő farmakodinamikai hatása, ugyanakkor nem zárható ki az ICAM-1-től független gyulladásos mechanizmusok szerepe sem. Ezzel szemben az alicaforsen rectalis adagolásával kedvező eredményeket sikerült elérni colitis ulcerosás betegek körében. Egy nemrégiben készült, négy II. fázisú vizsgálatot elemző metaanalízis szerint az alicaforsen beöntés főleg distalis, mérsékeltén aktív vagy súlyos colitis ulcerosások esetében bizonyult hatékonynak.¹³ A colitis ulcerosa és Crohn-betegség kezelésében észlelt eredményességbeli különbségek egyik lehetséges magyarázata az eltérő adagolási mód és a betegségek különböző patomechanizmusa lehet.

DIMS0150

Az NFκB olyan transzkripciós faktor, amely számos gyulladásos folyamatot mediáló molekula genetikai szabályozásában vesz részt. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az NFκB p65-ös alegységének aktivitása proinflammatorikus citokinek termelését serkenti.⁷ A p65 támadáspontú, NFκB-gátló ASO adagolása állatkísérletekben hatékonyan csökkentette a mesterségesen létrehozott vastagbélgyulladást.² Egy kezdeti vizsgálat során tizenegy szteroidrezisztens IBD-s beteget részesítettek rectalis antiszensz NFκB-p65 oligonucleotid kezelésben.⁹ A betegek 71%-ában sikerült endoszkópos és hisztológiai remissziót elérni, szemben a placebo csoportban észlelt 25%-os remisszióarányal. Az NFκB-p16-ot blokkoló ASO hatékonyságát jelenleg több klinikai vizsgálat elemzi, az eredmények még nem állnak rendelkezésre.

Mongersen

Az utóbbi évtizedekben egyre inkább elterjedt a nézet, hogy a gyulladásos bélbetegségek létrejöttében a proszta az antiinflammatorikus folyamatok egyensúlyának felborulása játszik szerepet. Ismert, hogy az IBD-ben szenvedők esetében a bélmucosában emelkedik a transzformációs növekedési faktor TGF-β1-gátló Smad7 szintje, ezáltal csökken az immunosuppresszív hatású TGF-β1 aktivitása.⁴ Az immunosuppresszió csökkenése a gyulladás folyamatára serkentő hatást gyakorol. A Smad7 gátlása azonban potenciális célpont lehet

a gyulladás mérséklésében. Az erre a célra kifejlesztett, Smad7-gátló antiszensz oligonucleotid mongersen olyan orálisan alkalmazható készítmény, amely saválló bevonattal rendelkezik, így az aktív hatóanyag a Crohn-betegség által leggyakrabban érintett terminális ileumban és jobb colonfélben szabadul fel. A készítmény hatékonyságát Monteleone és munkatársai egy nyílt elrendezésű, I. fázisú tanulmányban vizsgálták, amelybe tizenöt szteroiddependens/-rezisztens Crohn-beteget vontak be.⁵ A betegeket három különböző adagú (40 mg, 80 mg vagy 160 mg) mongersenkezelésben részesülő csoportba osztották. A készítmény mellett, hogy jól tolerálhatónak és biztonságosnak bizonyult, minden esetben csökkentette a betegségaktivitási indexet, és szignifikánsan csökkentette a CCR9-receptort expresszáló T-sejtek számát. Mivel a TGF-β1-nek többek között kollagéneképződést serkentő és fibrosist előidéző hatása is van, ezért a betegeket a kezelést követően 6 hónapon keresztül követték. Az utánkövetési idő végén egy betegben sem észleltek fibrosist miatt kialakult bélrendszeri szűkületet, sem a fibrosist jelző szérumfehérjék emelkedését.¹⁴ A betegek több, mint 50%-a volt remisszióban az utánkövetési idő végén. Az eredményeken felbátorodva a mongersen hatását multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban is felmérték.⁶ A szteroidrezisztens/-dependens Crohn-betegek placebo, 10 mg, 40 mg vagy 160 mg hatóanyagot tartalmazó készítményt kaptak. Mindhárom aktív hatóanyagot szedő csoport esetében szignifikánsan nagyobb arányban sikerült remissziót elérni, mint a placebo csoportban. A nagyobb adagú (40, illetve 160 mg) mongersent szedő csoportban 55%, ill. 65%-os válaszarány született, ami meglepően jó eredménynek számít.

A jövőben további ASO készítményeket vizsgáló tanulmányok eredményei is várhatók: többek között a CD40-et, a mucosális addressin celluláris adhézió molekula (MadCAM) 1-et, a migrációs inhibitor faktort (MIF) és a tumornekrozis faktor α-t (TNF-α) gátló ASO-k szerepe is megválaszolásra váró kérdés.

Következtetés

Korábbi tanulmányok három antiszensz oligonucleotid hatását vizsgálták a gyulladásos bélbetegségben szenvedők kezelésében. A rectalis alicaforsen eredményesnek bizonyult colitis ulcerosában, míg a szisztémásan alkalmazott forma nem volt hatékony Crohn-betegek körében. Az NFκB-gátló készítmény kezdeti eredményei biztatók, de a klinikai vizsgálatok még most is zajlanak. Az orális mongersen biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult a Crohn-betegek körében végzett II. fázisú vizsgálatok során.

Irodalom

1. Di Cresce C, Koropatnick J: Antisense treatment in human prostate cancer and melanoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; **10**: 555-565.

2. **Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, Willis J, West GA, Fiocchi C, Chakravarti S:** A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF-kappa B. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1750-1761.
3. **Marafini I, Di Fusco D, Calabrese E, Sedda S, Pallone F, Monteleone G:** Antisense approach to inflammatory bowel disease: prospects and challenges. *Drugs* 2015; **75**: 723-730.
4. **Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT:** Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2001; **108**: 601-609.
5. **Monteleone G, Fantini MC, Onali S, Zorzi F, Sancesario G, Bernardini S, Calabrese E, Viti F, Monteleone I, Biancone L, Pallone F:** Phase I clinical trial of Smad7 knockdown using antisense oligonucleotide in patients with active Crohn's disease. *Mol Ther* 2012; **20**: 870-876.
6. **Monteleone G, Pallone F:** Mongersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2461.
7. **Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W:** Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996; **2**: 998-1004.
8. **Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, Kruis W, Lochs H, Raedler A, Hahn EG, Krummenerl T, Steinmann G:** Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; **120**: 1339-1346.
9. **Tahara K, Samura S, Tsuji K, Yamamoto H, Tsukada Y, Bando Y, Tsujimoto H, Morishita R, Kawashima Y:** Oral nuclear factor-kappaB decoy oligonucleotides delivery system with chitosan modified poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres for inflammatory bowel disease. *Biomaterials* 2011; **32**: 870-878.
10. **Yacyshyn BR, Shanahan WR, Jr:** Making sense of antisense. *Can J Gastroenterol* 1999; **13**: 745-751.
11. **Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J, Salzberg B, Baerg R, Buchman AL, Tami J, Yu R, Gibiansky E, Shanahan WR:** Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002; **51**: 30-36.
12. **Yu B, Mao Y, Bai LY, Herman SE, Wang X, Ramanunni A, Jin Y, Mo X, Cheney C, Chan KK, Jarjoura D, Marcucci G, Lee RJ, Byrd JC, Lee LJ, Muthusamy N:** Targeted nanoparticle delivery overcomes off-target immunostimulatory effects of oligonucleotides and improves therapeutic efficacy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; **121**: 136-147.
13. **Vegter S, Tolley K, Wilson Waterworth T, Jones H, Jones S, Jewell D:** Meta-analysis using individual patient data: efficacy and durability of topical alicaforsen for the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 284-293.
14. **Zorzi F, Calabrese E, Monteleone I, Fantini M, Onali S, Biancone L, Pallone F, Monteleone G:** A phase 1 open-label trial shows that smad7 antisense oligonucleotide (GED0301) does not increase the risk of small bowel strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **36**: 850-857.

Levelezési cím: Dr. Csontos Ágnes Anna
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: csontosagnesanna@gmail.com

ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ BETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

Dr. Egresi Anna, Dr. Lengyel Gabriella, Dr. Hagymási Krisztina, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nem alkoholos zsírmáj betegség és steatohepatitis az egyik leggyakoribb krónikus májbetegség Európában és az Egyesült Államokban. A betegség patomechanizmusa összetett. A szénhidrát-anyagcsere zavara, a trigliceridekből származó lipid anyagcseretermékek, a szervezet redox egyensúlyának felborulása és gyulladásos folyamatok vesznek részt a körlefolyásban. Kezelés nélkül lipidfelhalmozódás és kötőszövetes átépülés jön létre nem alkoholos zsírmáj betegségben. Kórisméjének arany standardja a májbiopszia, de számos vizsgálat folyik világszerte nem invazív diagnosztikus módszerek (biomarkerek, pontrendszerek, képalkotó eljárások) validálására. Bár számos gyógyszer-csoportot vizsgáltak, evidenciaalapú terápia nem áll rendelkezésre. A betegség gyakorisága miatt egyre sürgetőbb olyan terápiás stratégiák kidolgozása, amelyeknek célpontja lehet mind a korai stádiumú, mind az előrehaladott májzsírosodás és kötőszövetes átépülés. Életmódbeli változtatások (táplálkozási szokások, testmozgás, testsúlycsökkentés) és a szénhidrát- és zsíranyagcsere helyreállítása jelenti napjainkban a terápia alapját. Potenciális szerek közé a kannabinoid receptor agonisták, szelektív szerotonin 2C receptor agonisták, tiazolidindionok, inkretinek, dipeptidil-transzferáz-gátlók tartoznak. A jövő lehetőségeit jelenti a szervezet redox háztartását, az immunfolyamatokat, a sejthalált és a lipidfelhalmozódást befolyásoló szerek.*

Kulcsszavak: *nem alkoholos zsírmáj, nem alkoholos steatohepatitis, kezelés, életmód, obesitas, antioxidánsok*

Egresi A, Lengyel G, Hagymási K, Tulassay Z: NOVEL THERAPEUTIC DRUGS IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER

SUMMARY: *The non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis is the most common chronic liver disease in Europe and the United States. The pathomechanism of the disease is complex. The carbohydrate metabolism disorders, lipid metabolites derived from triglycerides, redox imbalance of the body and inflammatory processes are involved in the disease process. Without treatment, accumulation of lipid and connective tissue remodeling develop in non-alcoholic fatty liver disease. The gold standard of the diagnosis is liver biopsy, but many studies are going on worldwide for the validation of non-invasive diagnostic methods (biomarkers, score systems, imaging methods). Although many groups of medicine are studied, evidence-based therapy is not available. Due to the growing incidence of the disease is important to develop therapeutic strategies to target both early stage and advanced liver steatosis and connective tissue remodeling. Lifestyle changes (eating habits, exercise, and weight reduction), carbohydrate and fat metabolism restoration is today the basis of the therapy. The potential agents belong cannabinoid receptor agonists, selective serotonin 2C receptor agonists, thiazolidinediones, incretins, dipeptidyl transferase inhibitors. The future possibilities are to target the redox balance of the body, the immune processes, cell death, and agents that affect the accumulation of lipid.*

Keywords: *non-alcoholic steatosis/steatohepatitis, treatment, lifestyle, obesity, antioxidants*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 330–335.

A nem alkoholos zsírmájbetegséget (non-alcoholic fatty liver disease = NAFLD) trigliceridlerakódás és -felhal-

mozódás jellemzi a májsejtekben. Ha gyulladásos aktivitás is fennáll, nem alkoholos steatohepatitisről (non-

Rövidítések jegyzéke: AGA: American Gastroenterological Association, CRP: C-reaktív protein, DNS: deoxi-ribonukleinsav, DM: diabetes mellitus, EASL: European Association for the Study of the Liver, ETC: elektrontranszport lánc, FXR: farnezoid X receptor, HBV: hepatitis B vírus, HCV: hepatitis C vírus, HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutarilkoenzim A, HSC: csillagsejt (hepatic stellate cell), IL: interleukin, GGT: gamma-glutamiltanszferáz, GOT = glutamát-oxálesetsav-transzamináz, GPT = glutamát-piroszölsav-transzamináz, GSH = glutation, LXR: máj X receptor, MDA = malondialdehid, MMP: mátrix metalloproteináz, NAFLD: nem alkoholos zsírmáj, NASH: nem alkoholos steatohepatitis, PPAR: peroxiszómaproliferátor-aktívált receptor, PXR: pregnán X receptor, RES = reticuloendothelialis rendszer, RNS: ribonukleinsav, ROS: reaktív oxigénradikálok, SAM: S-adenozil-metionin, SOD: szuperoxid-dizmutáz, SREBP-1c: sterol regulatory element binding protein-1c, TIMP: mátrix metalloproteináz szöveti gátló, TGF- β : transzformáló növekedési faktor- β , TNF- α : tumornekrózis faktor- α

alcoholic steatohepatitis = NASH) beszélünk. Kóris-mézése során az alkoholfogyasztást (>20 g alkohol/nap), a vírusos fertőzést (HBV, HCV) vagy más kóreredetet (például autoimmun folyamatok) ki kell zárni. A NAFLD szoros kapcsolatban áll az elhízással és az inzulinrezisztenciával. A metabolikus szindróma hepaticus manifesztációjának tartják.²² Kialakulása a „két csapás elmélet” szerint: a kezdeti lipidfelhalmozódás után kialakuló, kóros szabadgyök-termelődés immunfolyamatokat és kötőszövetes átépülést indít el.¹⁵

A NAFLD előfordulási gyakorisága az életkorról nő, a leggyakoribb 40 és 65 év közötti férfiakban. A nyugati országok lakosságának 20–30%-a szenved a betegségben. Az elhízottakban több mint 60%-ban van jelen. Előfordulási gyakorisága gyermekekben is növekszik.⁷ A NAFLD jelentős kockázatot jelent cukorbetegség és szív-érrendszeri megbetegedés kialakulására. Az Egyesült Államokban a májátültetések harmadik leggyakoribb oka.⁴⁴

A kórisme felállítása számos nehézségbe ütközik, nehezen megoldott. A diagnosztika arany standardja a májbiopsziás anyag szövettani vizsgálata. A beavatkozás invazív, fájdalmas és életet veszélyeztető szövőd-ményekkel (például vérzés, légmell, bélperforáció) járhat. Emellett a májnak csak kis részlete vizsgálható, amely nem ad átfogó információt a máj egészének állapotáról. Igény van nem invazív biomarkerekre, pontrendszerekre és képközpontú eljárásokra, amelyek alkalmasak a diagnózis felállítására, a stádium meghatározására és a terápiás válasz nyomon követésére.^{10, 11}

A NAFLD és NASH kezelése nem megoldott. Nehézséget jelent a betegség lefolyása (évtizedek telhetnek el, amíg a tünetek kialakulnak) és többtényezős patomechanizmusa.¹³ Szükség van olyan terápiás stratégiák kidolgozására, amelyekkel mind a betegség kórle-folyásában szerepet játszó tényezőket, mind a kapcsolódó metabolikus eltéréseket kezelni lehet.

Testsúlycsökkentés

A NAFLD és a társuló metabolikus eltérések kezelésében első helyen szerepel az életmód megváltoztatása, amely magába foglalja a bevitt energia csökkentését és a fizikai aktivitás növelését. Számos tanulmány leírja, hogy az életvitel megváltoztatása az aminoszulfon szintjét és az ultrahanggal vagy MRI-vel megállapított steatosis mértékét csökkenti.^{13, 45} Ha a testsúly 7–10%-ot csökken, a máj szövettani képe javulást mutat. Csökkent a steatosis mértéke, a lobularis gyulladás és a sejtek felfújódása (ballooning).^{28, 42}

Jelenleg nem ismert olyan speciális étrend, amely kifejezetten a NAFLD/NASH kezelését szolgálja. Ennek ellenére a mediterrán diéta alkalmazása áll a kutatások középpontjában. Ultrahanggal ellenőrzött betegekben a diéta hatására a steatosis csökkenését tapasztalták (BLS↓ = bright liver score).⁴⁰ A mediterrán táplálkozást folytatókban a GOT/GPT és az inzulinszint, valamint a fibrosis és a steatosis mértékének csökke-

nését írták le.^{32, 36} A diéta mellett a fruktózbetevitel megszorítása lehet fontos szempont. A magas fruktóztartalmú ételek fogyasztása növeli a de novo lipogenezist, a gyulladást és a fibrosis mértékét.^{1, 6, 43}

A táplálkozás mellett a fizikai aktivitás növelése is fontos szempont a NAFLD kezelésében. Pozitív kapcsolatot írtak le az ülő helyzetben eltöltött idő (sitting time) és a NAFLD kialakulásának valószínűsége között.³³ Bár a fizikai aktivitás csökkenti a steatosis mértékét és javítja a metabolikus eltéréseket NAFLD-ben, a leghasznosabb mozgásforma és a gyakorlatok időtartamának kérdése további vizsgálatokat tesz szükségessé.⁴⁶

A testsúlycsökkentés gyógyszeres támogatása is felmerül a NAFLD terápiája során. Az orlistat, a sibutramin és a kannabinoid receptor antagonisták (CB) csökkenthetik a steatosis mértékét és a GPT szintjét.¹³ Az orlistat a zsír felszívódását gátolja, így az energiabevitelt csökkenti. Szedése során a transzaminázszintek csökkenését és a zsírmáj normalizálódását mutatták ki ultrahangos vizsgálattal.¹⁷ A sibutramin a monoaminok újrafelvételének gátlásával a teltségérzetet növeli, így a táplálékfelvételt mérsékli, és az energialeadást fokozza. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a sibutramin forgalmazását felfüggesztette 2010-ben a súlyos szív-érrendszeri mellékhatások előfordulása miatt. Hangulati zavart okozó hatása miatt a kannabinoid receptor 1 antagonistá rimonabantot is kivonták a forgalomból.¹⁶ A pszichiátriai mellékhatások elkerülése miatt a vér-agy gáton nem átjutó CB1- és CB2-antagonisták kerültek előtérbe, de alkalmazhatóságuk még megerősítésre vár.¹³

Ha a diéta, a testmozgás és a gyógyszeres kezelés nem eredményes, testsúlycsökkentő, műtéti beavatkozás válhat szükségessé az extrém mértékben elhízottakban (BMI > 40 kg/m²). A steatosis mértéke, a fibrosis stádiuma és a gyulladást szignifikánsan csökkent a sebészeti beavatkozások (Roux-en-Y gyomor-bypass-műtét vagy állítható gyomorgyűrű) után.²³ A testsúlycsökkentő műtétek indikációi közé sem a NAFLD, sem a NASH nem tartozik. További vizsgálatok szükségesek a betegség késői szövőd-ményeinek (cirrhosis, hepatocellularis carcinoma) megelőzése, valamint a májtranszplantáció elkerülése és az elhízást csökkentő műtéti beavatkozások közötti kapcsolat megítélésére.¹⁴

A szénhidrát-anyagcsere befolyásolása

Az inzulinrezisztencia a NAFLD progressziójának egyik kulcseseménye, így számos vizsgálat folyik az inzulinérzékenység gyógyszeres növelésére. A *metformin* (biguanid csoport) a hepaticus glukoneogenezis, lipogenezis és zsírsav-oxidáció, a bélből történő glükózfelszívódás és a szérumlipid-koncentráció csökkentése révén javítja az inzulinszenzitivitást. Egyaránt növeli a hepaticus és a perifériás inzulinérzékenységet.²³ Számos kisebb tanulmány ígértes eredményeket

közölt aminoszén-szint-, steatosis- és inzulinrezisztenciát csökkentő hatásáról.³⁷ Lavine és munkatársai randomizált kontrollált vizsgálatban nem találtak szignifikáns eltérést a placebót kapó kontrollokhoz hasonlóan.²⁰ Az American Gastroenterological Association (AGA), az American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) és az American College of Gastroenterology (ACG) jelenleg nem ajánlja alkalmazását NAFLD/NASH-ben.⁹

A *tiázolidindionok*, a peroxiszómaproliferátor-aktívált receptor gamma (PPAR- γ) agonisták képezik a NAFLD-ben felmerülő kezelési lehetőség másik nagy irányát. A rosiglitazon csökkentette az aminoszén-szinteket és a steatosis, de a necroinflammációt és a fibrosist nem befolyásolta.³⁰ A szív- és érrendszeri események kockázatát növelő hatása miatt Európában nem elérhető.¹⁵ A pioglitazon NASH-ben szignifikánsan csökkenti a májfunkciós laborparamétereket, a steatosis, a sejtfelfújódást (ballooning) és a gyulladást.⁸ Alkalmazása javasolt olyan, szövettanilag igazolt NASH-ban szenvedő betegekben, akiknél cukorbetegség nem áll fenn. A gyógyszer hatásosságának és biztonságosságának pontos megítélésére hosszú távú vizsgálatok szükségesek.¹³

Az *inkretinek* közül a glukagon-szerű peptid 1 (glucagon-like peptide 1 = GLP-1) szerepet játszik az energia-egyensúly és a táplálékfelvétel szabályozásában, serkenti az inzulin szekréciót, és gátolja a glukagonelválasztást.¹⁵ A GLP-1-receptor-agonista exenatid és liraglutid GOT/GPT szintet csökkentő hatásáról számoltak be.^{13, 25} A dipeptidil-peptidáz-IV-gátló (DPP-IV) sitagliptin csökkentette a GOT-, GPT-, GGT-értékeket kettes típusú cukorbetegséggel társult NAFLD-ben.¹³

Lipidszintcsökkentés

A NAFLD és a dyslipidaemia szoros kapcsolata, a nagy kardiovaszkuláris kockázat, az antioxidáns és a gyulladáscsökkentő sztatinek a figyelem középpontjában állnak a kezelés szempontjából. A HMG-CoA-reduktáz-gátló sztatinek közül a simvastatin és az atorvastatin hatását vizsgálták kis esetszámú tanulmányokban, amelyek során a szérumtranszamináz- és -lipidszintek csökkenését írták le.¹³ Egy randomizált kontrollált vizsgálatban a simvastatinkezelés ugyanakkor nem csökkentette a steatosis, a fibrosis vagy a gyulladással kapcsolatos aktivitás mértékét.³⁷

Az *ezetimib* a Nieman–Pick C1-szerű transzporter gátlásán keresztül csökkenti a koleszterin bélből történő felszívódását. Kis esetszámú vizsgálatokban javította a májenzimértékeket; és csökkentette a steatosis és a gyulladás mértékét.²⁶ A fibrosis mértékét ugyan csökkentette, de a hepaticus hosszú szénláncú zsírsavak jelenlétének mértékét és a HbA1C-szintet növelte egy randomizált kontrollált vizsgálatban.³⁸

Antioxidánsok

A nem alkoholos zsírmáj betegség kialakulásában és progressziójában szerepet játszó egyik kulcsemény az oxidatív stressz. Az antioxidánsok potenciális terápiás stratégiát jelenthetnek a betegség kezelésében. Az E-vitamin (tokoferol- α) hatása NAFLD/NASH-ben jelenleg vizsgálatok tárgya. Az E-vitamin zsírban oldódó, szabadgyök-fogó képességű és lipidperoxidációt csökkentő antioxidáns. Hat a peroxiszómaproliferátor-aktivátor receptorokon (PPAR), befolyásolja a sejtthlál meghatározó géneket és a transzformáló növekedési faktor béta 1-et (TGF- β 1), amely a fibrosis kialakulásáért és fenntartásáért felelős.⁴ Antifibroticus hatása mellett gátolja a TNF- α és az interleukin-1, -6 és -8 kifejeződését.¹⁵ Az E-vitamin csökkenti az aminoszén-szintjét, a steatosis mértékét, és a lobularis gyulladást.^{18, 35} Az amerikai irányelvek szerint javasolható az E-vitamin adása nem diabeteses, biopsziával igazolt NASH-ben.⁹

Az E-vitamin hosszú távú szedése azonban veszélyeket is hordozhat. Nem javasolt diabeteses NASH-betegeknek és szív-érrendszeri megbetegedésben szenvedőknek. A terápia ellenjavallata továbbá a biopszia hiánya, a cryptogen vagy a NASH-ben kialakult cirrhosis.^{9, 31}

Még nem bizonyított egyéb antioxidánsok, a C-vitamin, a betain, az N-acetil-cisztein, a silybin, az S-adenozil-metionin, a metadoxin és a resveratrol hatékonysága.^{15, 37}

D-vitamin

A D-vitamin legfőbb szerepe a csontanyagcsere szabályozása, emellett azonban számos más szervrendszer működését is befolyásolhatja. A D-vitamin-elégtelenség összefüggést mutat a diabetes, a hypertonia, a hyperlipidaemia és a perifériás érbetegség növekvő prevalenciájával. Legújabban felismerésre került az elhízás, a gyulladással járó folyamatok és az inzulinrezisztencia kialakulásában betöltött szerepe.²³ D-vitamin-hiányt mutattak ki NAFLD-ben szenvedő betegekben is.¹⁹ A hepaticus csillagsejtekben, amelyek a máj kötőszövetes átépülésének karmesterei, nagymértékben fejeződik ki a D-vitamin-receptor (VDR).²⁷ A D-vitamin alkalmazhatóságának igazolása NAFLD/NASH betegekben további, nagyobb esetszámú vizsgálatokat igényel.²³

Urzodeoxikólsav

Az urzodeoxikólsav (UDCA) hidrophil epesav, amelynek antioxidáns, antiapoptotikus, gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatásáról számoltak be. Napi 13–15 mg/kg-os adag nem javította a NASH-betegek májfunkciós értékeit.²¹ Ugyanakkor nagy dózisok (28–35 mg/kg naponta) adása mellett csökkenti az aminoszén-szinteket, a szérumbeli fibrosis markereket és az inzulinrezisztenciát.²⁹ Ugyanakkor adását nem javasolja az AGA, az AASLD és az ACG sem.⁹

Omega-3 zsírsavak

Hepaticus génexpressziót befolyásoló hatásuk miatt az omega-3 zsírsavak potenciális terápiát jelenthetnek NAFLD/NASH-ben. Intracellulárisan a zsírsavak oxidációját és lebontását serkentik. Javítják az inzulinérzékenységet, csökkentik a TNF- α szintjét és a gyulladáshoz vezető aktivitást.¹³ Az eikozapenténsavat (EPA) és a dokozahexénsavat (DHA) vizsgálták. A 12 hónapig tartó EPA- (2700 mg/nap) adagolás csökkentette a szérumban a GPT-szintjét, és javította a szövettani eltéréseket NASH-ben.³⁹ Második fázisú vizsgálatban ugyanakkor nem találtak szignifikáns javulást a placebo kontrollhoz hasonlítva.³⁴

A jövő terápiás célpontjai

A jövőben számos vegyületcsoport válhat a nem alkoholos zsírmáj betegség és steatohepatitis kezelési stratégiájának részévé.

Az obetolitikus sav (OCA) a farnezoid X receptor agonistája (FXR), amely a nukleáris receptor szupercsalád egyik tagja, számos szervben fejeződik ki (máj, vese, bélrendszer, zsírszövet). Részt vesz különböző anyagcsere-folyamatok szabályozásában. Preklinikai modellekben az OCA-kezelés hatására megnő a sejtek inzulinérzékenysége, ezáltal javul a glükózháztartás. Gyulladáscsökkentő és antifibrotikus hatásról is beszámoltak.^{3,13} A FLINT vizsgálatban (farnezoid X nukleáris receptor ligand obetolitikus sav nem cirrhoticus, nem alkoholos steatohepatitisben) napi 25 mg OCA javította a szövettani eltéréseket NASH-ben. További vizsgálat szükséges a hosszú távú alkalmazhatóság és a biztonságosság értékelésére.²⁴

A ciszteamin bitartarát egy aminotiol antioxidáns. A kezelés hatására NAFLD-ben szenvedő gyerekekben csökkentek az aminoszén-szintek, valamint növekedett az adiponektinszint.¹³

A GFT505 egy kettős peroxiszómaproliferátor-aktívált receptor alfa/delta (PPAR- α/δ) agonista. Az elsősorban a májban kifejeződő receptor a szénhidrát- és lipidanyagcserében vesz részt. A szövettani eltéréseket kedvezően befolyásoló, az LDL-koleszterin- és a HbA1C-szintet csökkentő hatásáról számoltak be randomizált, placebo-kontrollos, háromkarú (placebo, 80 mg és 120 mg) IIb fázisú GOLDEN vizsgálatban.¹³

Az emricasan egy kaszpárgátló, amely a sejthalál és a gyulladáshoz vezető aktivitás során játszik fontos szerepet NAFLD/NASH-ben. Csökkenti a GOT és a CK-18-fragmentumok szintjét.¹³ Preklinikai NASH-modellben csökkentette a kötőszövetes átépülést.⁵

A nem szelektív foszfodiészterázgátló pentoxifillin gátolja a TNF- α szintézisét. Napi 1200 mg adása javította a szövettani eltéréseket NASH-ben.⁴⁷ Ugyanakkor a májfunkciós értékeket nem befolyásolta.^{37,41}

Legújabb felmerült a gastrointestinalis flóra szerepe a nem alkoholos zsírmáj betegség kialakulásában

és progressziójában.² Emiatt potenciális terápiás stratégiát jelenthetnek a különböző probiotikumok. Csökkentik a májfunkciós (GOT, GPT, GGT) és a gyulladáshoz vezető paramétereket (hsCRP, TNF- α , NF κ B), valamint a tranziens elasztográfiával mért fibrosis mértékét.¹² További vizsgálatok szükségesek a probiotikumok alkalmazhatóságának megítélésére.³⁷

Összefoglaló megjegyzések

A nem alkoholos zsírmáj betegség és steatohepatitis kórlefordulásában és progressziójában szerepet játszó tényezők pontos ismerete elengedhetetlen a megfelelő terápia megválasztásához. A lejátszódó folyamatok összetettek, több útvonalon mennek végbe. A diagnosztika arany standardja a májbiopszia lenne. A mintavétel invazivitása miatt igény van olyan megbízható biomarkerekre, amelyekkel a terápiás válasz monitorozhatóvá válna és a NAFLD/NASH elkülöníthető lenne.^{10,11}

Ahogy a fenti összefoglaló is szemlélteti, jelenleg nem áll rendelkezésre evidenciaalapú kezelés. A különböző terápiák hosszú távú hatása és biztonságossága még megerősítésre vár. Folyamatos preklinikai és klinikai vizsgálatok szükségesek a jelenlegi és újabb, a NAFLD/NASH-ben hasznosnak bizonyuló vegyületcsoportokkal.

Irodalom

1. **Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson R J, Diehl A M:** Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 1961-1971.
2. **Abdul-Hai A, Abdallah A, Malnick SD:** Influence of gut bacteria on development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; **7**: 1679-1684.
3. **Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D:** Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012; **17**: 988-997.
4. **Baran B, Akyuz F:** Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning? *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 14219-14229.
5. **Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino J B, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ:** The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; **35**: 953-966.
6. **Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Senturk H:** Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 1166-1172.
7. **Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C:** Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 9050-9054.
8. **Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K:** A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2297-2307.

9. **Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ:** The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 811-826.
10. **Egresi A, Lengyel G, Hagymási K:** Options of non-invasive assessment of liver fibrosis based on the clinical data. *Orv Hetil* 2015; **156**: 43-52.
11. **Egresi A, Lengyel G, Hagymási K:** Non-invasive assessment of fatty liver. *Orv Hetil* 2015; **156**: 543-551.
12. **Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A:** Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014; **99**: 535-542.
13. **Filozof C, Goldstein B J, Williams R N, Sanyal A:** Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in Development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval Pathway *Drugs* 2015; **75**: 1373-1392.
14. **Hafeez S, Ahmed MH:** Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes*, 2013; **2013**: 839275.
15. **Hagymási K, Lengyel G, Tulassay Zs:** A nem alkoholos zsírmáj betegségről 2013-ban. *Magyar Belorvosi Archívum* 2013; **66**: 185-191.
16. **Hagymási K, Lengyel G:** Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010. *Orv Hetil* 2010; **115**: 1940-1945.
17. **Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulos A, Karagiannopoulou G, Tzioufa V, Dimitrios K:** Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; **23**: 131-134.
18. **Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, Tonascia J:** Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38**: 134-143.
19. **Kucukazman M, Ata N, Dal K, Yeniova AO, Kefeli A, Basyigit S, Aktas B, Akin KO, Agladioglu K, Ure OS, Topal F, Nazligul Y, Beyan E, Ertugrul DT:** The association of vitamin D deficiency with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; **69**: 542-546.
20. **Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams S H, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR:** Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; **305**: 1659-1668.
21. **Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P:** Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39**: 770-778.
22. **Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N:** Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; **50**: 1844-1850.
23. **Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, Vlahovic-Palcevski V, Orlic L:** Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther* 2015; **9**: 4835-4845.
24. **Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta M L, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E:** Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; **385**: 956-965.
25. **Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, Tagawa K, Omata M, Koike K:** The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorld Journal* 2012; **2012**: 496453.
26. **Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T:** Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 101-107.
27. **Potter JJ, Liu X, Koteish A, Mezey E:** 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human alpha1 (I) collagen expression and type I collagen formation. *Liver Int* 2013; **33**: 677-686.
28. **Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR:** Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 121-129.
29. **Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Riviere M, Spenard J:** A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; **54**: 1011-1019.
30. **Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T:** Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; **135**: 100-110.
31. **Rinella ME:** Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; **313**: 2263-2273.
32. **Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, O'Dea K, Desmond PV, Johnson NA, Wilson AM:** The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; **59**: 138-143.
33. **Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS:** Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; **63**: 1229-1237.
34. **Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings O W, Chojkier M:** No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014; **14**: 377-84.e1.

35. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine J E, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR:** Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1675-1685.
36. **Sofi F, Casini A:** Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: new therapeutic option around the corner? *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 7339-7346.
37. **Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T:** Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 3777-3785.
38. **Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, Misu H, Ota T, Nakamura M, Yamada K, Sunagozaka H, Arai K, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S:** The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014; **57**: 878-890.
39. **Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T:** Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**: 413-418.
40. **Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM:** Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr* 2015; **34**: 86-88.
41. **Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME:** Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011; **10**: 277-286.
42. **Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman S L, Diago M, Romero-Gomez M:** Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; **149**: 367-378.e5; quiz e14-15.
43. **Vos MB, Lavine JE:** Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; **57**: 2525-2531.
44. **Wattacheril J, Chalasani N:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it really a serious condition? *Hepatology* 2012; **56**: 1580-1584.
45. **Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen A M, Rissanen A, Salminen I, Aro A, Yki-Jarvinen H:** Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2804-2809.
46. **Whitsett M, VanWagner LB:** Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Hepatol* 2015; **7**: 2041-2052.
47. **Zein CO, Yerian L M, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ:** Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; **54**: 1610-1619.

Levelezési cím: Dr. Lengyel Gabriella
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: lengyel.gabriella@med.semmelweis-univ.hu

GYÓGYNÖVÉNYEK OKOZTA MÁJKÁROSODÁS

Dr. Hagymási Krisztina⁽¹⁾, Dr. Egresi Anna⁽¹⁾, Dr. Blázovics Anna⁽³⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrin Kutatócsoport, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyógynövények egyre fontosabb szerepet játszanak napjainkban a világ népességének egészségmegőrzésében. Használatuk gyakori, természetes voltukból adódóan biztonságosnak gondolva alkalmazásukat. Ugyanakkor használatuk nem bizonyítékokon alapszik, és gyakran súlyosabb májkárosodást idéznek elő, mint a hagyományos gyógyszerhatóanyagok. A gyógynövények okozta májkárosodás klinikai képe változatos, leggyakrabban hepatitisz szindrómát okoznak. A kórisme felállítása kizárásos. Validált pontrendszerek segíthetnek.

Kulcsszavak: gyógynövények, gyógynövények okozta májkárosodás, hepatitisz

Hagymási K, Tulassay Zs: HERB-INDUCED HEPATOTOXICITY

SUMMARY: *There is increasing role of herbs and dietary supplements in the health prevention and maintenance worldwide. They are frequently used, because of their natural origin thought to be safe. Their use is not evidence-based, very often they can cause more severe liver injury in comparison with the conventional medicine. The clinical picture of herb-induced liver disease is colorful, hepatitis syndrome is the most common finding. Diagnosis can be made by the exclusion of other etiology of liver disorders. Validation of score system would help the diagnosis.*

Keywords: herbs, herb-induced liver disease, hepatitis syndrome

Magy Belorv Arch 2015; 68: 336–341.

A gyógyszerhatóanyagok nem várt hatásai (adverse drug reactions, ADRs) mind a megbetegedési, mind a halálozási statisztikában előkelő helyet foglalnak el. Az Amerikai Egyesült Államokban körülbelül 106 000 beteg hal meg évente nem kívánt gyógyszerhatás következtében.¹⁷ A hepatotoxicitás (DILI = drug-induced liver injury) gyógyszer vagy nem fertőző ágens okozta májkárosodás, amely működésének csökkenését okozza. Előfordulását valószínűleg alulbecsüljük (1/10 000–10/100 000).²⁵ A leggyakrabban májkárosodást okozó szerek a fertőzésellenes, a pszichotrop, a lipidszint-csökkentő szerek, illetve a nem szteroid gyulladáscsökkentők.²⁸ A gyógyszerek forgalomból való kivonásának leggyakoribb oka a gyógyszer okozta májkárosodás.³³

A gyomor-bél rendszerből felszívódó szerek, xenobiotikumok koncentrált, változatlan formában érik el a májat. A máj érzékenységét a gyógyszer okozta károsodásra a biotranszformációban betöltött szerepe is magyarázza. Az 1989-ben tartott nemzetközi konszenzus konferencián a májkárosodást a következőképpen határozták meg: 1. növekedett alanin-aminotranszferáz-aktivitás vagy konjugált bilirubinkoncentráció a szé-

rumban (>normális felső érték kétszerese); vagy 2. kóros aszpartát-aminotranszferáz-, alkalikus foszfatáz aktivitás, bilirubinszint, a három paraméter közül valamelyik értéke a normális érték felső határának kétszeresét meghaladja.²⁵

Nemcsak a receptre kapható vagy OTC („over the counter”, recept nélkül kapható) gyógyszerek (eddig több mint 1100 hatóanyag hepatotoxicitásáról számoltak be), hanem a táplálkozási kiegészítők, valamint a természetgyógyászati szerek májkárosítása sem hanyagolható el.^{25,30} Előfordulásuk alábecsült a mellékhatás-jelentés kötelezettségének hiánya miatt. A gyógyszer okozta májkárosodások 2–11%-a, a gyógyszer okozta akut májelégtelenségek 5–10%-a köthető gyógynövényhez.⁵ Kínában, Indiában, Nyugat-Ázsiában, Afrikában és Közép-Európában a gyógynövények okozta májkárosodás gyakori, a DILI-k 71–73%-a.^{32,36} Ugyanakkor Indiában meglepően kis előfordulásról is beszámoltak.¹⁰ Esetriportok, beszámoló, retrospektív adatbázisok szolgáltatnak adatokat, a US DILI Network és a Spanish DILI Registry prospektív adatbázisok pontosíthatják majd az előfordulást a jövőben.

Gyógynövényhasználat és szabályozása

A gyógyszerhatóanyagok a 19. században jelentek meg. A növények, növényi hatóanyagok használata több évezredre vezethető vissza, alkalmazásukat a sumér agyagtáblák, Kínában *Pen Tsao* könyve, később az ajurvéda gyógyászat, az indiai *Materia Medica* bizonyítja. Más korai kultúrákban (görögök, rómaiak, egyiptomiak, arabok) is használtak növényeket gyógyításra.²⁷

A gyógynövényeket eredeti, nyers formában (gyökér, levél, mag, virág), gyakran több növényi részlet évezredek tapasztalaton alapuló kombinációjaként alkalmazhatják infúziók, főzetek, szirupok, oldatok formájában. Gyakran nem ismertek a pontos kémiai összetevők, illetve alkalmazásuk nem bizonyítékokon alapszik. Ez az alkalmazási forma inkább a kevésbé fejlett országokra jellemző.⁵ A növényekből kivont hatóanyagok hatékony hagyományos gyógyszerhatóanyagok előállítását tette lehetővé (pl. fűzfakéreg: acetil-szalicilsav, gyűszűvirág: digitálisz). Az 1980-as évek közepén a gyógyszerhatóanyagok 80, jelenleg 15%-a növényi eredetű. Az alkalmazott gyógynövények harmadik formáját a gyógynövényipar hozza létre új kereskedelmi néven, feltételezett jótékony együttes hatás céljából kombinálnak növényi hatóanyagokat, vitaminokat (étrend-kiegészítők), együttes alkalmazásukat bizonyító tudományos vizsgálat hiányában is.²⁷ A kémiai összetevők és koncentrációik változnak a gyártótól függően, amelyek eltérő hozzáférhetőséget és farmakológiai aktivitást eredményezhetnek.⁵

A komplementer és alternatív orvoslás alkalmazása egyre gyakoribb, főleg a nyugati országokban. 1990 és 1997 között a megkérdezettek 34, illetve 42%-a használt alternatív gyógymódot a felmérést megelőző egy évben az USA-ban, gyógynövényeket 2,5, illetve 12,1%-ban alkalmaztak. Az alternatív orvoslásra fordított kiadások is nőttek, 1990 és 1997 között 13,2 milliárdról 27 milliárdra.^{12, 13} A kiegészítők használata gyakoribb nőkben, nem spanyolokban, 40 év felettekben, illetve képzetekben.²⁴ A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III adatai alapján a multivitaminok és az ásványi sók a leggyakrabban használt kiegészítők, amelyeket a kalciumpótlás és az ω -3 zsírsavak, illetve a halolajok követnek.²

A növényi hatóanyagokat a hagyományos gyógyszerek mellett vagy helyett alkalmazzák a betegek, hogy a betegségek természetes lefolyását, a természetes gyógyulást segítsék, jó érzetet idézzenek elő, csökkentsék a mellékhatásokat, mérsékeljék a tüneteket, életminőségüket javítsák, évezredek óta tartó használatuk miatt hatékonyak és biztonságosnak gondolva őket, gyakran kezelőorvosukat nem tájékoztatva, részben a dorgálástól való félelem miatt.²⁷

Az echinacea, a fokhagyma, a ginkgo biloba, a fűrészpálma, a ginseng, a szőlőmagkivonat, a zöld tea, az orbáncfű, az áfonya és az aloe a leggyakrabban használt növények.³

Hazánkban a növényi eredetű anyagok gyógyszerként, gyógytermékként, étrend-kiegészítőként vagy orvostechnikai eszközként vannak forgalomban. A különböző termékcsoportok minőség-ellenőrzési garanciái jogilag nagyon eltérőek, amely a készítmények minőségében is megmutatkozik. A gyógyszerek és a hagyományos növényi gyógyszerek minőségét szigorú jogszabályok garantálják, minőségi problémák előfordulása nem jellemző. A legtöbb minőségi probléma az étrend-kiegészítők esetén fordul elő, kevesebb hatóanyagot tartalmaznak, illetve a hatásosság fokozására a csomagoláson fel nem tüntetett szintetikus gyógyszerhatóanyag is található a készítményben.⁸

A gyógy- és aromanövények egyre fontosabbnak hitt szerepet játszanak napjainkban a világ népességének egészségmegőrzésében. Japán és Korea a fő szállítók, Kína és India a legnagyobb termelők, Hongkong, USA és Németország a legfontosabb kereskedelmi központok. A növényi eredetű hatóanyagokkal történő gyógyítás több évezredek múlta tekint vissza, a gyógyhatás nem megfelelő ismerete súlyos egészségkárosodást okozhat, valamint a gyógynövény-gyógyszer interakciók is jelentősek lehetnek.⁴

Az aktív hatóanyag nem mindig ismert, a pontos összetétel változhat, peszticidekkel, antimikrobás szerekkel, mikotoxinokkal, nehézfémekkel (ólom, higany, arzén) szennyezettek lehetnek a termékek,²⁷ nem szteroid gyulladáscsökkentőket vagy benzodiazepineket is tartalmazhatnak.²⁷

Májbetegségek kezelésére alkalmazott növények, növényi hatóanyagok

Az idült májbetegségben szenvedő betegek 30–40%-a használ növényi terméket, gyakran a hagyományos gyógyszerelés mellett, kezelőorvosukat sem tájékoztatva.³¹

Több, mint 1000 növény van piacon a nyugati országokban, de csak 156 klinikai vizsgálat eredménye támasztotta alá farmakológiai aktivitásukat, és csak kilenc növény terápiás hatására van bizonyíték (*A. officinalis*, *Calendula officinalis*, *Centella asiatica*, *E. purpurea*, *Passiflora incarnata*, *Punica granatum*, *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium myrtillus*, *Valeriana officinalis*).⁷

A ClinicalTrials.gov listáján 40, májbetegségek kezelésére alkalmazott növény vizsgálatára szerepel. Ezek közül silymarinnal 18, a hagyományos kínai gyógyszerekkel (TCM) 15, a glycyrrhizinnel 4, a Sho-saiko-to-val három tanulmány foglalkozott. Tizenhét vizsgálat fejeződött be, nyolc zajlik, illetve 15 vizsgálatot lezárta-felfüggesztettek, illetve a vizsgálat még aktív, de betegeket nem toboroznak, vagy nem ismert a vizsgálat lefolyása. A 40 vizsgálatlal összefüggésben csak négy közlemény ismert, egyik sem tár fel használható információt a hatékonyságról (*I. táblázat*).^{16, 27}

1. táblázat. Idült májbetegségek kezelésére alkalmazott gyógynövények/hatóanyagok humán vizsgálatokban^{6, 11, 16, 27, 37, 38, 39}

Gyógynövény/hatóanyag	Hatás	Májbetegség-javallat
<i>Silybum marianum</i> (silymarin)	antioxidáns gyulladáscsökkentő antifibroticus	nem alkoholos zsírmájbetegség idült hepatitis C heveny <i>Amanita phalloides</i> mérgezés
<i>Camellia siensis</i> (zöld tea)	antioxidáns gyulladáscsökkentő	HCV okozta cirrhosis
TCM-k (hagyományos kínai gyógynövények)	antioxidáns gyulladáscsökkentő antifibroticus	nem alkoholos zsírmájbetegség vírushepatitisek (HBV, HCV) hepatocellularis carcinoma
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (glycirrhizin)	gyulladáscsökkentő antivirális	idült hepatitis C hepatocellularis carcinoma
Sho-saiko-to (7 növény kombinációja)	gyulladáscsökkentő antifibroticus	idült hepatitis B (cirrhosis) hepatocellularis carcinoma

Gyógynövények okozta májkárosodás

A növények és táplálkozási kiegészítők (HDS) okozta májkárosodás előfordulása földrajzilag különbözik, a hepatotoxicitások 9%-áért felelős az USA-ban, 19–63%-áért Ázsiában.¹⁹

A Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospektív vizsgálatában (2004–2013) a betegek 15,5%-ában növény vagy étrend-kiegészítő (HDS) volt a májkárosító, leggyakrabban a testépítésre vagy a testsúlycsökkentésre használt készítmények. A nem testépítésre használt HDS-ek súlyosabb májkárosodást eredményeztek, gyakrabban vezettek májtranszplantációra. A vizsgálat során a gyógynövények okozta májkárosodás aránya növekedett.²⁴

A gyógynövények által létrehozott, ugyanúgy, mint a gyógyszer-hatóanyagok okozta májkárosodás klinikai képe színes, heveny-idült, hepatocellularis-cholestaticus-kevert májkárosodás képében jelenhet meg. Panaszt nem okozó májenzim-emelkedésen kívül fulmináns hepatitis és cirrhosis is kialakulhat, májtranszplantáció is szükségessé válhat. A leggyakrabban (63–90%) hepatocellularis károsodásról számoltak be.⁵ A 2. táblázat a leggyakoribb májkárosítókat, a feltételezett hepatotoxinokat és a mechanizmust mutatja be. Dózisfüggő összefüggést számos gyógynövény esetében megfigyeltek (pirrolizidin alkaloidok, *Atractylis gummifera*).⁵

Testsúlycsökkentésre, testépítésre használt többkomponensű készítmények (pl. M-One-T, Incredible Hulk, Herbalife) májkárosító hatásának kórismézése kihívást jelent, az ok-okozati összefüggés feltárása, a májkárosítást okozó hatóanyag megtalálása, a pontos mechanizmus felderítése csaknem lehetetlen.²⁷ A szteroidtartalmú testépítő szerek által okozott májkárosodás klinikai képe jellegzetes: fiatal férfiak elhúzódó sárgasággal és viszketéssel, amely a testépítő szer elhagyása

után megszűnik. Genetikai tényezők szerepe feltételezhető a kialakulásra való fogékonyságban.²⁷

Gyógynövények – gyógyszer-interakciók

Számos gyógynövény lép kölcsönhatásba a hagyományos gyógyszerhatóanyagokkal, amely kölcsönhatás előnyös is lehet, pl. a fokhagyma a captopril ACE-gátló hatását felerősíti.²⁰ Ugyanakkor a hagyományos gyógyszerhatóanyagok mellett, a kezelőorvos tájékoztatása nélkül alkalmazott recept nélkül kapható készítmények, gyógynövények, étrend-kiegészítők gyakrabban vezethetnek nem kívánt hatások, mellékhatások megjelenéséhez, a májkárosodás felerősödéséhez. A gyógyszer farmakokinetikájának, felszívódásának, eloszlásának, metabolizmusának, kiválasztásának befolyásolása (P-glikoprotein, citokróm P450 enzimrendszer, UDP-glükuronil-transzferáz) nem kívánt hatások, mellékhatások megjelenéséhez, vagy a gyógyszerhatás elmaradásához vezethet. A farmakokinetikát befolyásoló gének polimorfizmusai az egyéni eltéréseket magyarázhatják.^{20, 21} Az orbáncfűkészítmények kiemelt jelentőségűek (3. táblázat).

Kórismezés

A hagyományos gyógyszerhatóanyagok okozta májkárosodás igazolása sem egyszerű, a gyógynövények okozta károsodás kórismézése még nagyobb kihívást jelent. Májkárosodás esetén mindig gondolni kell nem gyógyszer okozta májkárosodásra is. A kórtörténet felvételének ki kell terjednie nemcsak a feltételezett májkárosító készítményre, hanem az alkalmazott adag, az alkalmazás időtartama és az egyéb gyógyszerelés ismerete is kiemelkedő jelentőségű. A kórisme felállítása továbbra is az egyéb májkárosodást okozó tényező kizárásán alapszik. Heveny hepatitis E vírus fertő-

2. táblázat. Gyógynövény-hatóanyagok és a májkárosodás mechanizmusa^{1, 5, 9, 14, 22, 26, 27, 29, 34}

Gyógynövény	Indikáció	Fő hepatotoxin	Májkárosodás formája	Májkárosodás mechanizmusa
Rövid ágú poloskavész, Cimicifuga (Cimicifuga racemosa)	menopauza tünetei, menstruációs zavarok, hipertonia	katekolok	akut hepatitis (fulmináns hepatitis)	szabad gyökös folyamatok mitokondriumkárosodás fehérjeadduktok/immunológiai károsodás
Zöld tea (Camellia sinensis)	testsúlycsökkentés	katechinek, epigallokatechin-gallát	hepatocellularis (cholestaticus, kevert)	szabadgyök-képződés, mitokondriális membrán károsodás
Chaparral (Larrea tridentata)	testsúlycsökkentés, reumás panaszok		fulmináns hepatitis cholestaticus károsodás	prostaglandin G/H szintáz gátlása citokrom P450 gátlása? nordihidroguaiaretinsav gátlása?
Fekete nadálytő (Symphytum officinale)	sebgyógyulás	pirrolizidin alkaloidok	venooclusiv betegség, sinusoidális obstrukciós szindróma cirrhosis	pirrolizidin alkaloidokból toxikus alkaloidok képződése a CYP rendszer működése következtében
Germander (Teucrium chamaedrys)	testsúlycsökkentés, dyspepsia, hipertonia, köszvény, diabetes mellitus	diterpenoidok, teucrin A	heveny krónikus fulmináns	toxikus epoxidok keletkeznek glutationdepláció membránkárosodás hepatocytapoptózis
Kava kava (Piper methysticum)	anxietas, depresszió	lakton alkotó	hepatocellularis fulmináns cholestaticus	ciklooxygenáz gátlása, mikroszomális CYP450 befolyásolása glutationdepláció
Fűrészpálma (Serenoa repens)	prostatahyperplasia		hepatocellularis cholestaticus	szteroidvegyületek
Vérehulló fecskefű (Chelidonium majus)	epebetegségek, irritábilis bél szindróma		hepatocellularis, cholestaticus	idioszinkráziás reakció
Atractylis gummifera	lázcsillapítás, hányáscsillapítás, víz	diterpenoid glükozidok (atraktiloid, karboxiatraktiloid)	heveny májelgtelenség	mitokondriális oxidatív foszforiláció gátlása

3. táblázat. Gyógynövények és hagyományos gyógyszerhatóanyagok interakciói²⁷

Gyógyszerhatóanyag	Gyógynövény	Következmény
Warfarin	Fokhagyma, Gingko biloba	Vérzésveszély
Acetilszalicilsav	Ginzeng, Orbáncfű, Kerti székfű	
Ciclosporin	Orbáncfű, grépfrút	Májkárosodás
Methotrexat	Orbáncfű, Echinacea	Methotrexat-mellékhatások megjelenése Hepatotoxicitás
Prednisolon	Ginzeng, Glycyrrhizin	Hypokalaemia hajlam
Proteázgátlók	Orbáncfű, fokhagyma	Szuboptimális proteázgátló szint
Spironolacton	Glycyrrhizin	Kis spironolactonszint
Benzodiazepinek	Kava	Szedatív hatás növekedése

zést ki kell zárni, mert a feltételezeten gyógyszer okozta májkárosodások 13%-áért felelős (a fejlődő országokban ez az arány nagyobb is lehet). A májkárosodás kezelésére használt gyógynövény okozta májkárosodás igazolása sem könnyű.^{5, 15} A szövettani eltérések nem fajlagosak, zonális necrosis, necroticus eltérések steatosissal és epeút-károsodással, vascularis károsodás, főleg venoocclusiv betegség a gyógynövény okozta májkárosodás lehetőségét valószínűsítik.^{5, 18})

A hepatotoxicitás igazolására felállított pontrendszerekkel [pl. RUCAM (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method), CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) score, MV (Maria and Victorio) score] a májkárosodás egyéb lehetséges okának (vírushepatitis, epeúti megbetegedések, cholecystitis, cholangitis, autoimmun májbetegségek, anyagcsere-betegségek, alkoholfogyasztás, illetve hemodinamikai rendellenességek) kizárása után a gyógynövény kiváltotta hepatotoxicitás valószínűsége becsülhető, bár a pontrendszerek alkalmazhatóságának több korlátja is van (pl. a latenciaidő különböző lehet, a májenzim-aktivitások csökkenése nemcsak javulást, hanem fenyegető májelégtelenséget is jelezhet).^{15, 23, 35} Egy új, gyógynövények okozta májkárosodást igazoló pontrendszer (HDS-CAT) validálásra vár. Az irodalomban a májfajlagos CIOMS pontrendszer alkalmazását javasolják.³⁵

Összefoglaló megjegyzések

A növényi hatóanyagok alkalmazása gyakori a hagyományos orvosi kezelés mellett, vagy annak kiváltására. Leggyakrabban testsúlycsökkentésre, testépítésre, egészségmegőrzésre és idült betegségek tüneteinek csökkentésére alkalmazzák, biztonságosnak és hatékonyak véltve azokat természetes eredetű, több évezredes múltjuk miatt. Az alkalmazásukat igazoló bizonyítékok hiányosak, gyakran nem biztonságosabbak és súlyosabb nem kívánt hatást, májkárosítást tudnak létrehozni, mint a hagyományos gyógyszerhatóanyagok. Leggyakrabban hepatocellularis károsodást idéznek elő. Kóriszmézésük kihívást jelent, a pontos anamnéziszfelvétel a felismerést segítheti.

Irodalom

1. **Artega S, Andrade-Cetto A, Cárdenas R:** Larrea tridentata (Creosote bush), an abundant plant of Mexican and US-American deserts and its metabolite nordihydroguaiaretic acid. *J Ethnopharmacol* 2005; **98**: 231-239.
2. **Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JT:** Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med* 2013; **173**: 355-361.
3. **Bent S, Ko R:** Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am J Med* 2004; **116**: 478-485.
4. **Blázovics A: Előszó.** In: **Blázovics A, Mézes M (szerk.):** Természetes eredetű hatóanyagok a modern orvoslásban. Szent István Egyetemi Kiadó, Gödöllő, 2013.

5. **Bunchorntavakul C, Reddy KR:** Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 3-17.
6. **Casas-Grajales S, Muriel P:** Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; **6**: 59-72.
7. **Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D:** Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther* 2010; **35**: 11-48.
8. **Csupor D:** Természetes, tehát biztonságos? Növényi eredetű termékek minőség-ellenőrzési tapasztalatai. In: Blázovics A, Mézes M (szerk.): Természetes eredetű hatóanyagok a modern orvoslásban. Szent István Egyetemi Kiadó, Gödöllő, 2013.
9. **Daniele C, Dahamna S, Firuzi O, Sekfali N, Saso L, Mazzanti G:** *Atractylis gummifera* L. poisoning: an ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol* 2005; **97**: 175-181.
10. **Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK:** Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2396-2404.
11. **Dong H, Lu FE, Zhao L:** Chinese herbal medicine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Chin J Integr Med* 2012; **18**: 152-160.
12. **Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC:** Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; **280**: 1569-1575.
13. **Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL:** Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; **328**: 246-252.
14. **Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J, French SW:** Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. *Exp Mol Pathol* 2014; **96**: 279-283.
15. **Hagymási K, Tulassay Zs:** Gyógyszer okozta májkárosodások. *MBA* 2006; **61**: 175-180.
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00854087?term=herb+liver+disease&rank=5>
17. **Ingelman-Sundberg M:** Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *TRENDS Pharmacol Sci* 2004; **25**: 193-200
18. **Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH:** Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; **59**: 661-670.
19. **Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA:** Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 95-106.
20. **Liu MZ, Zhang YL, Zeng MZ, He FZ, Luo ZY, Luo JQ, Wen JG, Chen XP, Zhou HH, Zhang W:** Pharmacogenomics and herb-drug interactions: merge of future and tradition. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; **2015**: 321091.
21. **Meng Q, Liu K:** Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Curr Drug Metab* 2014; **15**: 791-807.

22. **Muqet Adnan M, Khan M, Hashmi S, Hamza M, Abdul Mujeeb S, Amer S:** Black cohosh and liver toxicity: is there a relationship? *Case Rep Gastrointest Med* 2014; **2014:** 860614.
23. **Navarro VJ, Barnhardt HX, Bonkovsky HL, Reddy KR, Seeff L, Serrano J, Talwalkar JA, Vega M, Vuppalanchi R:** Diagnosing hepatotoxicity attributable to herbal and dietary supplements: test-retest reliability of novel causality assessment tool. *J Hepatol* 2012; **55 (Suppl 2):** S536.
24. **Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, Reddy KR, Seeff LB, Serrano J, Sherker AH, Stolz A, Talwalkar J, Vega M, Vuppalanchi R:** Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; **60:** 1399-1408.
25. **Navarro VJ, Senior JR:** Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; **354:** 731-739.
26. **Nencini C, Galluzzi P, Pippi F, Menchiari A, Micheli L:** Hepatotoxicity of *Teucrium chamaedrys* L. decoction: role of difference in the harvesting area and preparation method. *Indian J Pharmacol* 2014; **46:** 181-184.
27. **Seeff LB:** Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; **11:** 577-596.
28. **Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P:** Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2003; **36:** 451-455.
29. **Singh YN, Devkota AK, Sneed DC, Singh KK, Halaweish F:** Hepatotoxicity potential of saw palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine* 2007; **14:** 204-208.
30. **Stickel F, Patsenker E, Schuppan D:** Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005; **43:** 901-910.
31. **Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, Allen J, Khokar MF, Hoofnagle JH, Seeff LB:** Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; **97:** 2391-2397.
32. **Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, Baik GH, Kim JB, Kweon YO, Kim BI, Kim SH, Kim IH, Kim JH, Nam SW, Paik YH, Suh JI, Sohn JH, Ahn BM, Um SH, Lee HJ, Cho M, Jang MK, Choi SK, Hwang SG, Sung HT, Choi JY, Han KH:** A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012; **107:** 1380-1387.
33. **Temple RJ, Himmel MH:** Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA* 2002; **287:** 2273-2275.
34. **Teschke R, Frenzel C, Glass X, Schulze J, Eickhoff A:** Greater Celandine hepatotoxicity: a clinical review. *Ann Hepatol* 2012; **11:** 838-848.
35. **Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A:** Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol* 2013; **19:** 2864-2882.
36. **Wai CT, Tan BH, Chan CL, Suttedja DS, Lee YM, Khor C, Lim SG:** Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007; **27:** 465-474.
37. **Wang X, Wang N, Cheung F, Lao L, Li C, Feng Y:** Chinese medicines for prevention and treatment of human hepatocellular carcinoma: current progress on pharmacological actions and mechanisms. *J Integr Med* 2015; **13:** 142-164.
38. **Yang Y, Jiang HY, Shi Y, He JL, Su S, Chen Z:** Chinese herbal medicine for carriers of the hepatitis B virus: an updated systematic review and meta-analysis. *Pharmazie* 2014; **69:** 723-730.
39. **Zhang L, Schuppan D:** Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: hope and hype. *J Hepatol* 2014; **61:** 166-168.

Levelezési cím: Dr. Hagymási Krisztina
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu

AZ ÉTRENDEN TÚL, A SEBÉSZETI KEZELÉSEN INNEN – GYÓGYSZERES TERÁPIA LEHETŐSÉGEI ELHÍZÁSBAN

Dr. Puztai Péter

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *Az elhízottak száma rohamosan növekszik világviszonylatban. Az elhízás mértékének meghatározására leggyakrabban a testtömegindexet (BMI) használják. A WHO meghatározása alapján 25–29,9 kg/m² közötti BMI-értéknél túlsúlyt, 30–34,9 kg/m² BMI esetén mérsékelt, 35–39,9 kg/m² BMI-nél súlyos, 40 kg/m² BMI felett nagyon súlyos elhízást állapíthatunk meg. A megnövekedett testtömeg szövődményeként a szív- és érrendszeri betegségek, szívelégtelenség, a 2-es típusú diabetes mellitus, valamint egyes daganatos betegségek igazoltan csökkentik a betegek életminőségét és várható élettartamát. A testsúlycsökkentés eléréséhez mindenképpen szükséges az életkornak, nemnek megfelelő életmód-változtatás, amelynek összetevői a csökkentett energiatartalmú – meghatározott szénhidrát-, fehérje- és zsírtartalmú – étrend, valamint a fizikai aktivitás szintén egyénre szabott növelése. Az utóbbi években egyre elterjedtebbek a sebészi beavatkozások is, amelyek a gyomor-bél rendszer befogadóképességének csökkentése útján járulnak hozzá a testsúlycsökkenéshez. A jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres kezelési lehetőségek nem túl bőségesek, és minden esetben a csökkentett energiabevitel és fokozott energialeadás kiegészítőjeként alkalmazhatók.*

Kulcsszavak: *testsúlycsökkentés, orlistat, lorcaserin, phentermin/topimarat, naltrexon/bupropion, GLP-1-receptor, liraglutid*

Puztai P: BEYOND DIET BUT BEFORE SURGERY – OPPORTUNITIES FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OBESITY

SUMMARY: *The incidence of obesity is on the rise worldwide. The extent of obesity is most frequently expressed as body mass index, BMI. According to WHO, BMI values of 25.0 to 29.9 kg/m² indicate excess weight while 30.0 to 34.9 kg/m² indicate moderate obesity, 35.0 to 39.9 severe obesity and over 40 very severe obesity. Increased body mass is associated with heart disease, heart failure, type 2 diabetes, and certain tumors that are proven to reduce quality of life and life expectancy. Age and gender appropriate lifestyle changes can help to reduce body mass. These changes include reduced energy intake with balanced carbohydrate, protein and fat content and increased physical activity. Surgical interventions became more widespread. These procedures induce weight loss via altering the capacity of the stomach and intestines. Pharma therapy options are rather limited and must be accompanied by reduced energy intake and increased energy utilization.*

Keywords: *weight loss, orlistat, lorcaserin, phentermin/topimarat, naltrexon/bupropion, GLP-1 receptor, liraglutid*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 342–346.

Az elhízás (BMI > 30 kg/m²) a XX. század második felében vált népbetegséggé, mára a leggyakoribb metabolikus betegség a világon. A túlsúly (BMI = 25–29,9 kg/m²) az elhízás előfutára, a túlsúlyos emberek többsége évek alatt elhízottá válik (*I. táblázat*). Az elhízás az utóbbi évtizedek egyik legnagyobb kihívása a gazdaság, a társadalom és az egészségügy számára. Napjainkra az elhízáshoz társuló betegségek, elsősorban a 2-es típusú cukorbetegség jelentik az egyik legnagyobb egészségügyi veszélyt.²⁴ Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján 2008-ban 500 millió felnőtt számított elhízottnak, 1,4 milliárd fő pedig túlsúlyosnak a világon.²⁶ Az első hazai vizsgálatot

1985–1988 között végezte az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet.⁵ A legújabb magyarországi felmérés 2013-ban fejeződött be.²⁰ A két vizsgálat eredményeit összehasonlítva jól látható, hogy minden vizsgált életkorban a testtömegindex a nagyobb értékek felé tolódott el. Ezzel együtt az egészségügyi kiadásoknak is egyre nagyobb hányadát teszi ki az elhízás és a vele szoros összefüggésben álló betegségek kezelése. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) 2012-es ellátási és kifizetési adatai alapján az elhízás, a 2-es típusú diabetes mellitus és a hipertónia miatt kezelték ellátását, valamint ezen betegségek miatt kifizetett táppénzt is figyelembe véve az elhízott

1. táblázat. Tápláltsági állapotok

Kategóriák	BMI (kg/m ²)
Alultápláltság	<18,5
súlyos	<16,0
mérsékelt	16,0–16,99
enyhe	17,0–18,49
Normális	18,5–24,9
Túlsúly	15,0–29,9
Elhízás	>30,0
enyhe	30,0–34,9
mérsékelt	35,0–39,9
súlyos	>40,0

vagy túlsúlyos betegek ellátásának költsége megközelítőleg 207 milliárd forint volt, ami a 2012-es év bruttó hazai össztermékének (GDP) 0,73%-a. A betegek 22 milliárd forinttal járultak hozzá kezelésükhöz.¹⁷ Az elhízás a morbiditás mellett a mortalitásban is jelentős szerepet játszik, Európában az összhalálozás 10–30%-ának hátterében igazolható jelenléte. Ha figyelembe vesszük, hogy az elhízás felelős a diabeteses esetek 80%-áért, az ischaemiás szívbetegségek 35%-áért és a hypertonia esetek 55%-áért, akkor együttesen évente több, mint egymillió halálesetet tehető felelőssé Európában.¹⁵

Az elhízás kezelése többlépcsős folyamat. Alapvető a reális céltestsúly és az ennek eléréséhez vezető út kiválasztása. Ezzel mérsékelhető a kudarcélmény, illetve csökkenthető a visszahízás veszélye. A betegnek el kell fogadnia, hogy az elhízás krónikus betegség, így annak kezelése élethosszig kell, hogy tartson. A termodinamika első főtétele igazságának elfogadása mellett el kell fogadjuk és meg is kell értessük az éhség és az étvágy szabályozás közti különbséget. A táplálékfelvételt – optimális esetben – a szükségleteknek megfelelően az éhségérzet és az étvágy határozza meg. A hypothalamusban komplex neuropeptiderg hálózat van, amely a táplálékfelvételhez kapcsolódó hormonok által szabályozza az anabolikus és katabolikus folyamatok egyensúlyát. Az éhséget az orexigén és anorexigén hormonok, peptidek szabályozzák (2. táblázat). Az étvágyat azonban mindezek mellett szociális, kulturális és pszichológiai tényezők is befolyásolják. Ennek hatására például, ha kettesben étkezünk, 35%-kal, ha hármasban, 75%-kal eszünk többet, mint ha egyedül ülünk asztalhoz. Ha pedig hét, vagy annál több ember eszik együtt, akkor az egyedül elfogyasztott mennyiség kétszeresét esszük.²⁵

Az elhízás kezelése és gondozása jóval többet jelent, mint önmagában a testsúly csökkentése. A kezelés célja az egészségi állapot javítása. Az első és igen fontos, alapvető lépés az életmód megváltoztatása. Az elhízás komplex kezelésében bizonyos esetekben gyógyszeres vagy éppen sebészeti kezelés is indokoltá vál-

2. táblázat. Az étvágy szabályozásában részt vevő neuroregulátorok

Neuroregulátor	Orexigén	Anorexigén
Centrális	Endogén opiátok	CCK/GLP-1
	Neuropeptid Y	Inzulin/IGF-1
	MCH	Oxitocin
	Galanin	Neurotenzin
	GHRH	
Perifériás	Motilin	Kolecisztokinin
	Peptid YY	GLP-1/exendin
	Ghrelin	Bombesin/GRP
		Amilin/Kalcitonin
		Leptin
Monoaminok	Noradrenalin	Szertotonin
	Dopamin	Isatin
	Hisztamin	
Hormonok	Tiroxin	Ösztrogén
		Testoszteron

hat.²¹ Gyógyszeres kezelés lehet szükséges 30 kg/m² feletti testtömegindex esetén, illetve 27 kg/m² felett, ha hypertonia vagy 2-es típusú diabetes mellitus is fennáll. Ha a testsúlycsökkenés három hónapos kezelést követően az 5%-ot meghaladja – diabeteses betegeknél ez az érték 3% –, a terápia sikeresnek mondható, és a gyógyszeres kezelés folytatható. Amennyiben a testsúlycsökkenés nem érte el a kívánt mértéket, úgy a gyógyszeres kezelés folytatásának nincs értelme. Az elhízásellenes gyógyszereknek számos elvárásnak kell megfelelniük. Az amerikai és európai gyógyszerhatóságok (FDA, EMEA) csak azokat a készítményeket hagyják jóvá, amelyek a placebokezelést 5%-kal meghaladó testsúlycsökkenést eredményeznek, és ez a testsúlycsökkenés a gyógyszereszedés megkezdésétől számított legalább 12 hónapon át meg is marad. Emellett a mellékhatásprofilnak is kedvezőnek kell lennie.⁶

Lipázinhibitor – Orlistat

Az orlistat, amely a *Sterptococcus toxytricini* által termelt lipstatin hidrogenizált derivátuma, a gyomorban és a pancreasnedvben lévő lipázzal kovalens kötésbe lépve fejt ki gátló hatását, amely azt eredményezi, hogy a táplálékban lévő trigliceridek nem képesek szabad zsírsavakra és monogliceridekre bomlani, így felszívódni sem. Az orlistat maximális adagban a táplálékban jelen lévő zsírmennyiség megközelítőleg 30%-ának felszívódását képes meggátolni, és a fél adag is legalább 25%-os csökkenést okoz. Leghatékonyabb, ha étkezés közben vagy közvetlenül utána kerül bevételre. Amennyiben az étkezés nem tartalmaz zsírt, akkor nem kell a gyógyszert bevenni. Az orlistat mellékhatásai a hatásán alapulnak. Megnő a széklet zsírtartalma, és ennek hatására steatorrhoea, malabsorptio,

sürgető székelési inger, flatulentia és a zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E-, K-vitamin) felszívódásának csökkenése jön létre. Hatására nemcsak a testsúly, de a vérnyomás és a vércukorszint is csökken, javul a lipid-profil és az inzulinérzékenység.⁷ Az orlistatnak a diabetes megelőzésben játszott szerepét a Xendos vizsgálat igazolta. Az orlistat a placebohoz képest 2,7 kg-mal nagyobb testsúlycsökkenést okozott, és 37%-kal csökkentette a diabetes mellitus kialakulását a vizsgálat végére.²³ A MEDLINE (1966–2007) és a Cochrane Register of Controlled Trials (1998–2007) adatbázisokban szereplő randomizált tanulmányok alapján az orlistat mérsékelten, de szignifikánsan (3%-os) csökkenti a testsúlyt elhízott és túlsúlyos betegekben. Javítja a glikémiás kontrollt a 2-es típusú cukorbetegségben, csökkenti az elhízott és túlsúlyos, csökkent glukóztoleranciában szenvedő betegekben a diabetes kialakulásának esélyét. Mérsékelten csökkenti a vérnyomást, és javítja lipidprofilját.⁸

Lorcaserin

Az étvágy szabályozásában fontos szerepet játszó 5-hidroxi-triptamin 2/c receptorok vizsgálata során új vegyületet dolgoztak ki. Egy korábbi, a mellékhatások miatt visszavont vegyület a dexfenfluramin, amely a 14 lehetséges szerotonin receptorból kiválasztott 5-HT₂/c receptornak nem szelektív agonistája volt, és az 5-HT₂/b receptoron való hatása következtében vezetett pulmonalis hypertoniához és jobbszívfél-vitiumhoz. A gyógyszert, bár étvágycsökkentő hatása optimális volt, a piacról kivonták. A lorcaserin-hidroklorid az 5-HT₂/c receptor szelektív agonistájának bizonyult. Hatását a központi idegrendszerben, főleg a plexus chorioideusban és a limbicus rendszerben fejti ki.²⁹ A lorcaserin hatásosságát három III. fázisú vizsgálat is igazolta. A Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight Management (BLOOM) vizsgálatban túlsúlyos és elhízott (BMI 27–45 kg/m²) betegeket,²² a Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management (BLOSSOM) túlsúlyos (BMI 27–29,9 kg/m²) és legalább egy kísérő betegségben szenvedő vagy elhízott (BMI 30–45 kg/m²) betegeket vizsgáltak.¹⁰ A harmadik (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight Management in Diabetes Mellitus, BLOOM-DM) vizsgálatba túlsúlyos és elhízott (BMI 27–45 kg/m²), 2-es típusú diabetes mellitusos betegeket vontak be.¹⁹ E vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy diéta mellett napi 2 x 10 mg lorcaserin alkalmazásával egy év alatt 5%-os testsúlycsökkenést a betegek 46,3%-ában, napi 10 mg lorcaserin mellett 40,6%-ában lehetett elérni, szemben a placebo csoportban észlelt 22,1%-os aránnyal. A diabeteses betegeknel a metabolikus paraméterek – éhgyomri vércukorérték, HbA_{1c} – is jelentősen javultak. A gyógyszer szedése mellett mellékhatásként csak a fejfájás volt „nagyon gyakori”, illetve a kezelt cukorbeteg esetében a hypoglykaemia (27%). Az előzményekre és a

kutatásokra való tekintettel 3, 6, 12, illetve 24 hónap múlva összesen mintegy 20 ezer echokardiográfiát is végeztek, amely vizsgálatokban a placebo csoporthoz hasonlóan egy év után kb. 2%-ban regisztráltak valvulopathiát. Ezen eredmények ismeretében az FDA 2012-ben engedélyezte az alorcaserin (Belviq) alkalmazását. Az európai gyógyszerhatóság (EMA) egyelőre nem engedélyezte a lorcaserin európai forgalmazását.

Fentermin/topimarat

2012-ben az Amerikai Egyesült Államokban az FDA jóváhagyta a 23 mg topimaratot és 3,75 mg fentermint tartalmazó Qsymia extended release formáját, amelynek adagját kéthetente lehet emelni. A fentermin – egy amfetaminszármazék – mint sympathicomimeticus amin, azokon az idegsejteken fejti ki hatását, amelyek neurotranszmitterként dopamint használnak. Az így megemelkedett dopaminszint fokozott érönlétről, megnövekedett tenni akarásról informálja az agyat. A gyógyszer másik összetevője a topimarat, a központi idegrendszerben a gamma-aminovajsav-receptorokra hat, eredetileg epilepsziaellenes szerként került alkalmazásra. Mellékhatásként tachycardia, tachypnoe, hyperthermia alakulhat ki.¹⁸ A fentermin/topimarat kombinációnak testsúlyra gyakorolt kedvező hatását két III. fázisú, placebokontrollált, randomizált klinikai vizsgálat is igazolta. Úgy a CONQUER, mint az EQUIP vizsgálatban 27–45 kg/m² közötti testtömegindexű betegek vettek részt. Mindkét vizsgálatban a placebohoz képest 5–10%-kal jelentősebb testsúlycsökkenés volt elérhető dózisfüggő módon. A legnagyobb dózis 15 mg fentermin és 92 mg topimaratot tartalmazott.^{1, 11}

Naltrexon/bupropion

Az Amerikai Egyesült Államokban Contrave néven került forgalomba az opioidreceptor-antagonista naltrexont 32 mg-os adagban és a központi idegrendszerben dopamin- és noradrenalin-visszavételt gátló hatású bupropiont 360 mg-os mennyiségben tartalmazó kombinációs tableta. A naltrexont korábban az alkoholoról és drogról való leszokás megkönnyítésére, a bupropiont a dohányzásról való leszokáshoz, illetve antidepresszívumként alkalmazták. Együttes adásuk hatására csökken az étvágy, valamint a betegek által elfogyasztott táplálék mennyisége, növekszik az energiafelhasználás, ami segít betartani a kalóriaszegény étrendet, és ez tovább segíti a testsúlycsökkenést.¹⁴ A naltrexont és bupropiont tartalmazó retard készítménnyel kapcsolatban négy egyéves, placebokontrollált, III. fázisú vizsgálat történt. Contrave Obesity Research (COR-) I, COR-II, COR-BMOD (intensive behavior modification) és a COR-Diabetes. A vizsgálatokban részt vevő betegek a gyógyszer mellett az étrendre és a testmozgásra vonatkozó tanácsadásban is részesültek. A fő hatékonysági mutató a testsúly százalékos csökkenése volt a kezelés 28., illetve 56. hetében, valamint azoknak a betegek-

nek az aránya, akik legalább 5%-os testsúlycsökkenést értek el, illetve akik elérték a szigorúbb, legalább 10%-os testsúlycsökkenést. A COR-I, COR-II, COR-Diabetes vizsgálatokban az átlagos testsúlycsökkenés a naltrexont és bupropiont tartalmazó retard készítmény mellett 3,7–5,7% volt a placebóval kezelték 1,3–1,9%-ával szemben. Az aktív ágon az 5%-os testsúlycsökkenés 28–42% arányú volt, szemben a placebóval kezelt betegek 12–14%-ával. A naltrexont/ bupropiont szedők 13–22%-a ért el 10%-os testsúlycsökkenést, a placebóval kezelteknek csak 5-6%-a.^{3,13} A COR-BMOD vizsgálatban, amelyben a betegek intenzívebb tanácsadásban részesültek a vizsgált időszakban, a teljes testsúlyvesztés mindkét csoportban nagyobb volt, 8,1% és 4,9%. A naltrexon/bupropion kezelést kapó betegek 46%-a érte el az 5%-os és 30%-a a 10%-os testsúlycsökkenést.²⁷

Liraglutid

A gyomor-bél rendszerből mechanikai vagy kémiai ingerek hatására úgynevezett jóllakottsági szignálok szabadulnak fel, és szerepet játszanak az étkezés mennyiségének és időtartamának meghatározásában. Ezek a hormonok a peptid tirozin tirozin (PYY), a kolecisztokinin (CKK), a pancreas polipeptid (PP), az amilin, a glukózdependens inzulinotrop polipeptid (GIP), a glukagonszerű peptid 1 (GLP-1) és az oxintomodulin. A GLP-1 az inzulinbioszintézis minden lépését stimulálja, fokozza az inzulin génjének expresszióját, gátolja a glukagonszekréción és a nucleus arcuatusban lévő neuropeptid Y (NPY) és agouti-releated peptidet (AgRp) termelő idegsejteket blokkolja, ezáltal csökkentve az étvágyat. A GLP-1-analóg, a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére törzskönyvezett liraglutid injekció Victosa néven vált ismertté.¹² A liraglutiddal kapcsolatos mellékhatások között kell megemlíteni, hogy rágszálókban pajzsmirigy-hypeplasiát okozott, amely a medullaris pajzsmirigyrákot megelőző állapotnak tekinthető. A liraglutid a pancreas C-sejtek ugyanazon GLP-1-receptorát stimulálja, mint amely a pajzsmirigyszövet C-sejtjeiben is jelen van. Rágszálókban a tumorok specifikus, receptorközvetített mechanizmus útján alakulnak ki, az emberekben alkalmazott legnagyobb dózisok hatására kialakuló vérszint mintegy nyolcszorosa mellett. A készítmény pajzsmirigyre kifejtett hatását óvatosan kell értékelni, a liraglutid és az emberi medullaris C-sejtes pajzsmirigyrák ok-okozati összefüggésére jelenleg nincs bizonyíték.¹⁶ A másik potenciálisan súlyos mellékhatás a heveny hasnyálmirigy-gyulladás, amelyet a liraglutid hosszú távú klinikai vizsgálatai során kevés esetben jelentettek, így a liraglutid és a hasnyálmirigy-gyulladás között ok-okozati összefüggés nem állapítható meg, de nem is zárható ki.² A liraglutid négy különböző adagját orlistattal és placebóval összehasonlítva nem diabeteses elhízott (BMI: 30–40 kg/m²) betegek körében végeztek vizsgálatot. A betegek 500 kcal-s energiahiányt eredményező étrendet kaptak, és mozgásterápiában is részesültek. A

legkisebb liraglutid dózis (naponta 1,2 mg) mellett is többet (4,8 kg) fogytak, mint maximális adagú (3 x 120 mg) orlistattal. Napi 3,0 mg liraglutid mellett a fogyás jelentősebb volt, de mellékhatásként a hányás is gyakoribb volt, ami azonban a kezelés megszakítását nem tette szükségessé. A liraglutid hatásosnak és jól tolerálhatónak bizonyult ebben a vizsgálatban.⁴ A Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals (SCALE) programba és a SCALE Maintenance programba olyan nem diabeteses betegek kerülhettek, akik testtömegindexe nagyobb volt, mint 30 kg/m², vagy 27 és 30 kg/m² közötti volt, de legalább két kísérőbetegségben szenvedtek. A betegek azonos mértékben csökkentett energiabevitelű 12 hetes időszakot követően liraglutid- vagy placebokezelésben részesültek. 12 hetet követően azok kerülhettek randomizálásra, akik testsúlycsökkenése elérte az 5%-ot. Egy évvel később a liraglutidot használó betegek átlagos testsúlycsökkenése 6,2% volt, amíg a placebo csoportban 0,2%.²⁸

A GLP-1-receptor-agonista hatású exenatiddal is végeztek hasonló vizsgálatot. Naponta 2 x 5 vagy 2 x 10 mg subcutan adott injekcióval, nem diabeteses, elhízott betegekben – diéta mellett – 5,1 kg-os testsúlycsökkenés is elérhető volt a placebóval szemben.⁹

Összefoglaló megjegyzések

A túlsúly/elhízás kezelésére a klinikai gyakorlatban több lehetőség is van, amelyek egymásra épülve lehetnek segítségére betegeinknek. Mivel krónikus betegségről van szó, élethosszig tartó kezelésre kell felkészíteni a beteget. A kezelés minden esetben a csökkentett energiabevitelre és fokozott fizikai aktivitásra – életmódváltásra – alapul, adott esetben magatartásterápia alkalmazása mellett, és mindezek kiegészítéseként jöhet szóba a gyógyszeres kezelés vagy a sebészeti beavatkozás. Figyelembe véve az elhízáshoz kapcsolódó társbetegségeket, az elhízás kezelése a kardiometabolikus helyzet javulását is elősegíti. Az alkalmazható gyógyszerek mellékhatásait ismerve a kezelés alatt szoros megfigyelés szükséges, továbbá hatástalanság esetén idejében meg kell szakítani azt. A jelenleg törzskönyvezett készítmények közül Magyarországon csak az orlistat kapható, illetve a liraglutid, amely azonban hazánkban csak a diabetes mellitus kezelésére van törzskönyvezve egyelőre. Tekintettel arra, hogy az elhízás világvizonylatban egyre növekvő gyakoriságú, és számos betegség kockázati tényezője is, a gyógyszerkutatókban jelentős erőfeszítések tanúi lehetünk hatásos és biztonságos molekulák kifejlesztésére.

Irodalom

1. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Troupin B, Schwiers MI, Najarian T: Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; **377**: 1341-1352.

2. **Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF:** A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatid and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diab Res and Clin Pract* 2012; **98:** 271-284.
3. **Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C:** A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring) 2013; **21:** 935-943
4. **Astrup A, Rössner S, VanGaal L, Rissanen A, Niskanen L:** Effects of liraglutide in the treatment of obesity randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; **374:** 1606-1616.
5. **Bíró Gy:** Az első Magyar Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat (1985–1988). OÉTI, Budapest, 1992.
6. **Colman E:** Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: a short history. *Circulation* 2012; **125:** 2156-2164.
7. **Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M:** Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: randomized trial. *JAMA* 1999; **281:** 235-242.
8. **Drew BS, Dixon AF, Dixon JB:** Obesity management: Update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007; **3:** 817–821.
9. **Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, Mullington J, Martos-Flier E:** Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. *Diabetes Care* 2012; **35:** 4-11.
10. **Fiedler MC, Sanchez M, Raether B, Weismann NJ, Smith SR, Shanahan WR:** A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults. the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96:** 3067-3077.
11. **Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML:** Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; **377:** 1341-1352.
12. **Garber AJ:** Long-acting glucagon-like 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes care* 2011; **34 (Suppl 2S):** 279-284.
13. **Greenway FL, Fujioka L, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J:** Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; **376:** 595-605
14. **Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Andersson JV, Anderson RL, Fujioka K:** Rationale design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* (Silver Spring) 2009; **17:** 30-39.
15. **Haslam DW, James WP:** Obesity. *Lancet*, 2005; **366:** 1197-1209.
16. **Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH:** GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutid. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96:** 853-860
17. **Iski G, Rurik I:** A túlsúly és az elhízás gazdasági terhei. *Orv Hetilap* 2014; **155:** 1406-1412.
18. **Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N:** Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for treatment of obesity. *J Hypertens* 2014; **32:** 1178-1188
19. **O'Neil PM, Smith SR, Weismann NJ, Fidle MC, Sanchez M, Zhang J:** Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* (Silver Spring) 2012; **20:** 1426-1436.
20. **Rurik I, Torzsa T, Szidor J:** A public health threat in Hungary: Obesity, 2013. *BMC Public Health* 2014; **14:** 798.
21. **Simonyi G, Pados Gy, Bedros JR:** Az elhízás kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság állásfoglalása és ajánlása 2012 http://80.99.190.226/momot_hu/cikkek/szakmai/elhizas_kezelesenek_szakmai_es_szervezeti_iranyelvei.pdf
22. **Smith SR, Weismann NJ, Anderson SM, Sanchez M, Chuang E:** Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; **363:** 245-256
23. **Togerson JS, Hauptmann J, Boldrin MN:** XENICAL int he Prevention of Diabetes in the Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care* 2004; **27:** 155-161.
24. **United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Division:** World Population Prospects: The 2010 Revision. UN 2011.
25. **Wansink B:** From mindless eating to mindless eating better. *Physiology and Behavior* 2010; **100:** 454-463.
26. **WHO hivatalos internetes adatbázisa:** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
27. **Wadden TA, Forrey JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM:** Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BOMB trial. *Obesity* (Silver Spring) 2011; **19:** 110–120.
28. **Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM:** Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; **37:** 1443-1451.
29. **William J, Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espita S, Yuskina DJ:** Lorcaserin, a Novel Selective Human 5-Hydroxytryptamine_{2C} Agonist: in Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization *Pharmacol Exp Ther* 2008; **325:** 577-87.

Levelezési cím: Dr. Pusztai Péter
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: peterpusztaimd@hotmail.com

RITKA EPEÚTI INTERVENCIÓS MEGOLDÁSOK ENDOSZKÓPOS RETROGRÁD KOLANGIO-PANKREATOGRÁFIA SORÁN

Dr. Patai Árpád V.^{(1)*} és Dr. Péter Zoltán^{(1)*}, Dr. Csontos Ágnes Anna⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1, 2)

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

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

* Ezek a szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá ehhez a közleményhez.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők két betegük esetének ismertetésével az epeúti stentekkel kapcsolatos szövőd-mények összetett endoszkópos ellátását mutatják be. Az első esetben egy proximálisan kicsúszott műanyag epeúti stent eltávolításának ritkán alkalmazott módszerét, míg a második esetben egy epehólyag-carcinoma okozta mechanikus icterus palliatív kezelése céljából beültetett öntáguló fémstent elzáródásának ritka endoszkópos megoldását mutatják be.

Kulcsszavak: epeúti stent, kazuisztika, öntáguló fémstent, proximális kicsúszás, Soehendra-extraktor, stentelzáródás

Patai ÁV, Péter Z, Csontos ÁA, Tulassay Z: RARE BILIARY INTERVENTIONAL SOLUTIONS DURING ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCRATOGRAPHY

SUMMARY: The authors present two cases where various endoscopic therapeutic modalities were applied to solve complications related to biliary stents. In case 1, a proximally migrated plastic stent was retrieved using several techniques, whereas in case 2 the occlusion of a self-expanding metal stent implanted due to obstruction caused by gallbladder cancer was endoscopically treated.

Keywords: biliary stent, casuistics, proximal migration, self-expanding metal stent, Soehendra stent retriever, stent occlusion

Magy Belorv Arch 2015; 68: 347–350.

Az endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia (ERCP) közben adódó változatos helyzetek néha az endoszkópos vizsgáló találékonyosságát igénylő ritka megoldásokat tesznek szükségessé. Közleményünkben két betegünk esetét ismertetjük, akik ERCP-vizsgálata során a mindennapos rutintól eltérő megoldásokra kényyszerültünk.

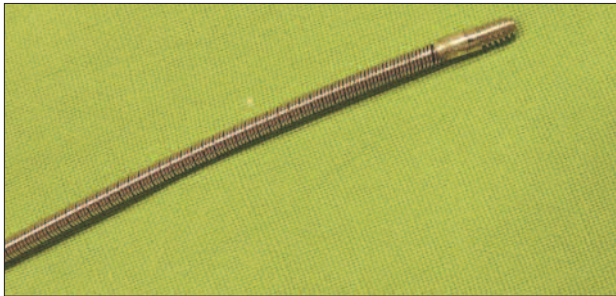
I. eset. 45 éves, krónikus alkoholista férfi beteg anamnézisében akut alkoholos pancreatitis, addiktológiai kezelések, 5 éve ismert diabetes mellitus szerepel. Hat hónapja fájdalomtalan, obstrukciós icterus miatt kezdődött kivizsgálása, amely során epeúti elzáródásának megoldása végett a ductus choledochusba endoszkópos stent behelyezése történt, a beteg a beavatkozást követően desicterizálódott. Hasnyálmirigyfejtumor lehetősége miatt ultrahangvezérelt finomtű-biopszia történt, malignitás nem igazolódott. A betegnél hasi CT-vizsgálat is történt, amely mérsékelt Wirsung-vezeték-tágulattal és pseudocystával járó krónikus kalcifikáló pancreatitist, valamint a jobb oldali ductus hepati-

cusba felcsúszott műanyag stentet ábrázolt. Laboratóriumi leletei nem utaltak epeelfolyási akadályra, további epeúti stent behelyezésre nem volt szükség. A kezelést végző intézetben sikertelenül próbálták a proximálisan kicsúszott epeúti stentet eltávolítani, ezért klinikánkra utalták.

A beteg felvételkor panaszmentes volt. Az ERCP során a bulbus–postbulbaris duodenum átmenete szűkült volt, de az endoszkóp bevezethető volt a duodenum leszálló szárába. A sphincterotomiás nyílásból nem lógott ki stent, a röntgenképen a stent árnyéka az epeutak vetületében volt látható. A proximális végével a máj magasságában lévő és a disztális végével a szűkületbe beakadt stent sem Dormia-kosárral (*1. ábra*), sem idegentest-fogóval, sem polypectomiás hurokkal nem volt eltávolítható. Következő lépésben vezetődrótot vezetünk a stent lumenébe, és a stentet Soehendra-extraktortal (*2. ábra*) próbáltunk eltávolítani, de a Soehendra-extraktor menetes végét nem sikerült a stent végébe belecsavarni (*3. ábra*). Ekkor a stentextraktor kihúzását követően a vezetődrótra Dormia-kosarat fűztünk



1. ábra. Epeúti stent disztális vége mellett összezárt Dormia-kosár (1. eset)

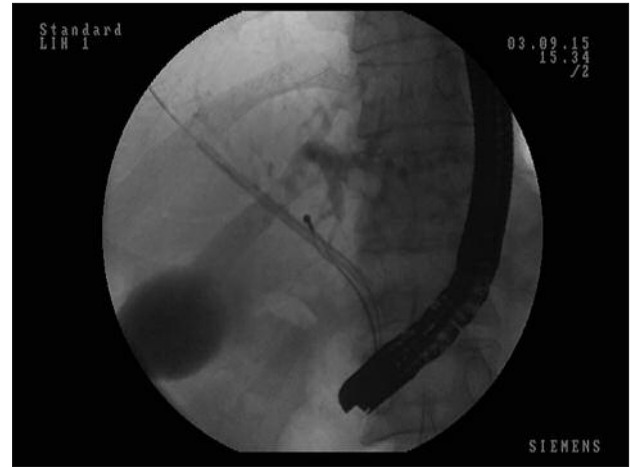


2. ábra. Soehendra-féle stentextraktor



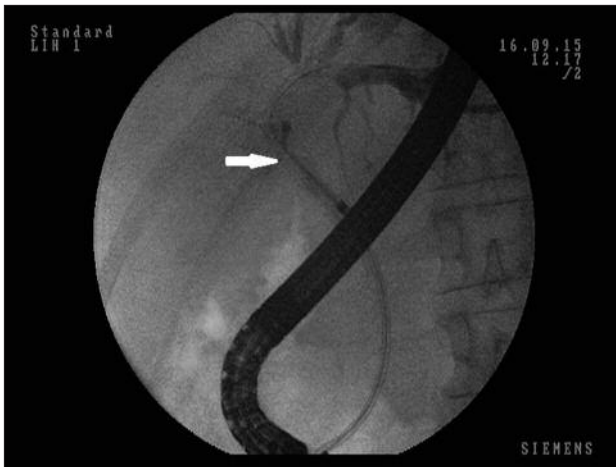
3. ábra. Epeúti stent disztális végébe illesztett Soehendra-féle stentextraktor (1. eset)

fel, majd azt a vezetődrót mentén felvezettük az epeútba a stent köré (4. ábra). A Dormia-kosarat bezárva, annak szállaival az epeúti stentet megfogtuk, és az epeutakból eltávolítottuk. A beavatkozás után szövődmenyt nem észleltünk, a beteg panaszmentesen távozott otthonába.

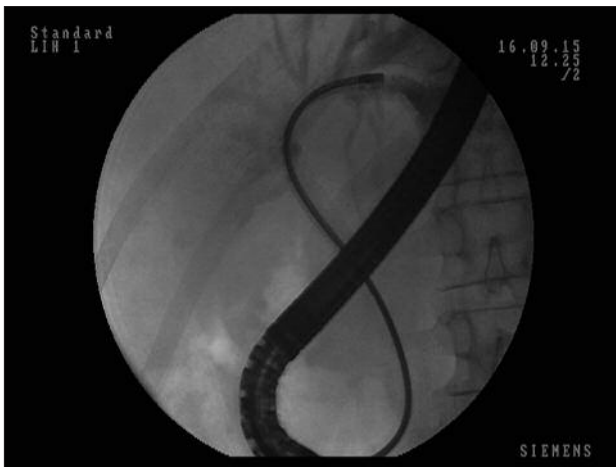


4. ábra. Epeúti stent disztális vége köré kinyitott Dormia-kosár (1. eset)

2. eset. 58 éves nőbeteg anamnéziséből inoperábilis, peritonealis és májjátéteket adó epehólyag-carcinoma emelhető ki. A beteg több alkalommal kemoterápiában részesült, majd a májkapu magasságában kialakult, icterust okozó epeúti elfolyási zavar miatt két darab öntáguló fémstentet (self-expanding metal stent, SEMS) helyeztek be: egyet a bal ductus hepaticusba és a hepaticus communisba, a másikat a két ductus hepaticus közötti összeköttetés biztosítására, amelyek következtében a beteg sárgasága megszűnt. Bár a kontroll képalkotó vizsgálatok a daganat regresszióját írták le, a beteg öt hónappal később epeúti elzáródás miatt került ismét ERCP-vizsgálatra. Ekkor az intrahepaticus epeutak közül csak a bal oldaliak telődtek, azok is csak miután vezetődrót mentén kanült vezetünk fel az elzáródott fémstenten át. A vezetődrót mentén nem sikerült 8,5 Fr-es tágítót felvezetni, ezért az epeúti szűkületet vezetődrót mentén felvezetett és mérsékelt nyomással az óramutató járásával megegyező irányba forgatott Soehendra-féle endoprotézis-extraktossal felfürtük. A felfürt szűkületen át nem sikerült műanyag epeúti endoprotézist felvezetni az epeúti szűkület áthidalására, ennek ellenére betegünk icterusa megszűnt, és csak három hónappal később újult ki. Az újabb ERCP során a choledochus és a hepaticus communis szabályos tágasságú és lefutású volt, a ductus hepaticusok azonban nem telődtek. Vezetődrótot vezetünk a bal intrahepaticus epeutakba, ennek mentén töltve tág intrahepaticus epeutak ábrázolódtak, a ductus hepaticus gyakorlatilag nem telődött. Tágító szondával nem sikerült a vezetődrót mentén feljutni, az a hepaticus villa magasságában elakadt (5. ábra), ezért Soehendra-féle stentextraktossal átfürtük a bal ductus hepaticus szűkületét (6. ábra), majd a jobb intrahepaticus ágakba vezetett vezetődrót mentén a jobb és bal ductus hepaticust összekötő fémstent hálóján át a jobb ductus hepaticus szűkületét is (7. ábra), ezt követően epe és sludge ürült. A tágító szonda továbbra sem volt felvezethető, ezért a három hónappal azelőtti kedvező tapasztalat



5. ábra. A májkapu magasságában elakadt epeúti tágitó szonda (2. eset)



6. ábra. A bal oldali intrahepaticus epeutakba juttatott Soehendra-extraktor (2. eset)



7. ábra. A jobb oldali intrahepaticus epeutakba feljuttatott Soehendra-extraktor (2. eset)

alapján ezúttal nem próbálkoztunk epeúti stent behelyezésével. A beavatkozást követően betegünk icterusa megszűnt, és a közlemény nyomdába való leadásáig eltelt egy hónap alatt nem újult ki.

Megbeszélés

Az endoszkópos epeúti stent beültetés a különböző okokból bekövetkező benignus és malignus epeúti szűkületek elsődleges kezelési módszere.¹¹ A szövődmények aránya 8–10% körüli, a kicsúszás veszélye 5–10%-os.^{4,5} A proximális kicsúszás epeúti elzáródáshoz, cholangitishez vezethet, ezért a stent eltávolítása mindenképp szükséges. Egy nagy esetszámú retrospektív vizsgálatban a proximális kicsúszás kockázati tényezői az alábbiak voltak: benignus szűkület, a choledochus alsó szakaszának szűkülete, 10 mm-nél tágabb epeutak, egy hónapnál régebbi stentbehelyezés, egyenes és 10 Fr-es stent használata.⁵ A kicsúszott stent eltávolítására számos módszer létezik, amelyek alapvetően két csoportba oszthatók.⁵ Az első csoportba az úgynevezett „megragadásos” technikák tartoznak, amikor a stentet például hurokkal, idegentest-fogóval, Dormia-kosárral próbáljuk megragadni. A második csoportba a különböző vezetődróttal végzett kanulációs technikák (stent-extraktor, ballon stb.) tartoznak. Mint első bemutatott esetünkben is látszik, a stent eltávolítása összetett feladat, sokszor több módszer együttes alkalmazására is szükség lehet. Az endoszkópos módszerek eddigi hátránya a direkt vizualizáció hiánya volt, azonban az utóbbi években megjelent, az epeutakba bevezethető, így direkt vizualizációt nyújtó ultravékony perorális kolangioszkóp⁸ segítségével ez is megoldódni látszik, ugyanakkor a módszer elterjedését annak nagy költsége még megakadályozza. Bár az eddigi tanulmányok alapján a proximálisan kicsúszott stent eltávolítása az esetek döntő többségében endoszkópos módszerrel megoldható,^{5,7} viszont ha így nem járunk sikerrel, sebészi beavatkozás szükséges.

A jelenlegi endoszkópos ajánlások malignus epeúti szűkület áthidalására műanyag vagy öntáguló fémstentet (self-expanding metal stent, SEMS) javasolnak.¹ Bár a műanyag stent olcsóbb, a SEMS jobb drenázst biztosít és hosszabb élettartamú,³ ezáltal összességében költséghatékonyabb, mint a műanyag stent.⁶ Egy nemrég megjelent metaanalízis alapján SEMS esetén mind a korai, 30 napon belüli, mind a késői stentocclusio lényegesen kevesebb volt (3% vs. 8%, valamint 27% vs. 47%), mint a műanyag stent használatakor, a 30 napos halálozásban ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (12% vs. 16%).⁹ Ez a metaanalízis azt is kimutatta, hogy SEMS esetén a mellékhatások és a reintervenciók száma is kevesebb volt, mint a műanyag stenteknél. A fentiek alapján arra következtethetünk, hogy malignus epeúti szűkületek endoszkópos megoldására elsősorban SEMS beültetése ajánlott, ugyanakkor, ahogy esetünk is mutatta, stentocclusióval itt is számolni kell. Ennek megoldása álta-

lában újabb SEMS vagy műanyag stentek behelyezése a már elzáródott SEMS belsejébe, de – különösen a szoros, nehezen átjárható szűkületek esetén – megoldást jelenthet a szűkületnek az általunk is alkalmazott Soehendra-féle stentextraktorral való átfűrése, majd az epeelfolyás epeúti stenttel való biztosítása. Miként második esetünkben is, a Soehendra-extraktor képes a fémstent hálóját is átfűrni. A Soehendra-féle stentextraktort eredetileg stentek eltávolítására fejlesztették ki,¹⁰ irodalmi adatok alapján a proximálisan kicsúszott stentek eltávolításának legnépszerűbb módszere,¹² de évekkkel később ismertté vált epeúti occlusio rekanalizációjára való alkalmassága is.^{2, 13}

Eseteink arra utalnak, hogy érdemes ismerni, elsajátítani és szükség esetén alkalmazni a ritka epeúti intervenciók technikáit is, mert megoldást jelenthetnek olyan esetekben, amikor a rutinszerűen alkalmazott beavatkozások nem vezetnek eredményre.

Irodalom

1. **ASGE Technology Assessment Committee, Pfau PR, Pleskow DK, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Desilets DJ, Gottlieb KT, Maple JT, Siddiqui UD, Tokar JL, Wang A, Song LM, Rodriguez SA:** Pancreatic and biliary stents. *Gastrointest Endosc* 2013; **77:** 319-327.
2. **Faigel DO, Ginsberg GG, Kochman ML:** Innovative use of the Soehendra stent retriever for biliary stricture recanalization. *Gastrointest Endosc* 1996; **44:** 635.
3. **Hong WD, Chen XW, Wu WZ, Zhu QH, Chen XR:** Metal versus plastic stents for malignant biliary obstruction: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; **37:** 496-500.
4. **Johanson JF, Schmalz MJ, Geenen JE:** Incidence and risk factors for biliary and pancreatic stent migration. *Gastrointest Endosc* 1992; **38:** 341-346.
5. **Kawaguchi Y, Ogawa M, Kawashima Y, Mizukami H, Maruno A, Ito H, Mine T:** Risk factors for proximal migration of biliary tube stents. *World J Gastroenterol* 2014; **20:** 1318-1324.
6. **Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N:** A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993; **25:** 207-212.
7. **Lahoti S, Catalano MF, Geenen JE, Schmalz MJ:** Endoscopic retrieval of proximally migrated biliary and pancreatic stents: experience of a large referral center. *Gastrointest Endosc* 1998; **47:** 486-491.
8. **Sanaka MR, Wadhwa V, Patel M:** Retrieval of proximally migrated biliary stent with direct peroral cholangioscopy with an ultraslim endoscope. *Gastrointest Endosc* 2015; **81:** 1483-1484.
9. **Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ:** Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; **82:** 256-267.e7.
10. **Soehendra N, Maydeo A, Eckmann B, Brückner M, Nam VC, Grimm H:** A new technique for replacing an obstructed biliary endoprosthesis. *Endoscopy* 1990; **22:** 271-272.
11. **Soehendra N, Reynders-Frederix V:** Palliative bile duct drainage – a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; **12:** 8-11.
12. **Tarnasky PR, Cotton PB, Baillie J, Branch MS, Affronti J, Jowell P, Guarisco S, England RE, Leung JW:** Proximal migration of biliary stents: attempted endoscopic retrieval in forty-one patients. *Gastrointest Endosc* 1995; **42:** 513-520.
13. **van Someren RN, Benson MJ, Glynn MJ, Ashraf W, Swain CP:** A novel technique for dilating difficult malignant biliary strictures during therapeutic ERCP. *Gastrointest Endosc* 1996; **43:** 495-498.

Levelezési cím: Dr. Péter Zoltán
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: peterzoltandr@yahoo.com

A belgyógyászat alapjai 1-2.

Szerkesztette: Tulassay Zsolt

Medicina Könyvkiadó Zrt., 2015



Régi szólás-mondás szerint egy írásmű szerzői munkájuk során kétszer

örülnek, először a gondolat megszületésekor, másodszor akkor, amikor az olvasó kezébe kerül a létrehozott szellemi termék. A két esemény közötti idő a tudatos és a következetes munka folyamata. *A belgyógyászat alapjai* monográfia megjelenésére ez különösen igaz lehet. Az olvasó a Tulassay Zsolt szerkesztésében megjelent bővített, 5. kiadását veheti kezébe. A két kötet terjedelmes anyagot foglal magába. A 2261 oldal 18 fejezetre és 179 alfejezetre tagolódik. Az egyes fejezeteket önálló szerkesztők jegyzik. A szerzők száma is figyelemre méltó: 186. A fejezetek tartalmi sorrendje: 1. Bevezetés a belgyógyászatba. 2. A belgyógyászati kórisme elemei. A betegségek tünetei és vizsgálómódszerei. 3. A genetikai tényezők a belgyógyászati betegségekben. 4. Fertőző betegségek. 5. A szív betegségei. 6. Hipertónia és érbetegségek. 7. A légzőrendszer betegségei. 8. Az emésztőrendszer betegségei. 9. A vese és a húgyutak betegségei. 10. Immunológia. 11. A vérképzőrendszer betegségei. 12. Az endokrin rendszer betegségei. 13. Anyagcsere-betegségek. 14. Daganatos megbetegedések. 15. A veszélyes állapotú betegek. 16. Mozgásszervi betegségek. 17. Határterületi kérdések. 18. Laboratóriumi elkülönítő kórisme. Függelék a klinikai toxikológiai és szerológiai vizsgálatok referenciatartományairól, a Rövidítések magyarázata, valamint a Tárgymutató zárják a monográfiát.

A szerkesztők és a szerzők az 5. kiadásban is következetesen arra törekedtek, hogy a szakmai ismeretanyagot jól áttekinthető és megfelelően tagolt formában adják közre. A terjedelmes tudásanyag szakmai feldolgozása minden valószínűség szerint csak a szerkesztők és a szerzők zavartalan együttműködésével valósulhatott meg. Következésképpen ez nem lehetett egyszerű feladat, mert a belgyógyászat bizonyosan ma is az orvostudomány egyik legvibrálóbban és legerőteljesebben fejlődő ága. A tartalmi mondanivaló súlyozása és kiemelése előnyösen segítik a kórképek folyamatainak és összefüggéseinek áttekinthető megértését. Az egyes témakörök szerzői a fontos elméleti anyagot

úgy tárgyalták, hogy sikerült megtalálni az elmélet és a gyakorlat helyes arányát. Az új szakmai ismeretanyag rendezett közreadása a bizonyítékokra alapozott gyógyítás alapelveire épült.

A magyar nyelvű orvosi szakirodalom szükségessége és létjogosultsága nem kérdőjelezhető meg. A magyar belgyógyászatnak, jól tudjuk, jelentős hagyományai vannak. A különböző korszakokban változó, elsősorban nyugati, német, majd angolszász eszmeáramlatok gazdagították. A magyar belgyógyászat művelői korábban a 2. bécsi iskolán nevelődtek, Bene Ferencről Korányi Frigyesig. Munkásságukkal méltók voltak az alapítók iskolájához. Az is tény, hogy Korányi Sándor, aki a modern kísérleti-életteni alapozású belgyógyászat és vesekórtan nemzetközi híru mestere volt, létrehozta az ún. magyar iskolát. A magyar belorvostan fejlődésének keze alatt felnőttek azok a tanítványok, akik maguk is új, nemzetközi szinten megmérhető szellemi műhelyeket hoztak és hoznak létre. A könyv szerkesztőjének, Tulassay Zsoltnak egyik kiváló mestere az a Magyar Imre volt, aki tanártársaival, az Európa-hírű Korányi-iskola hagyományait folytatva, a magyar belgyógyászatot az európai élvonalban tartotta. A múlt példái szükségszerűen kötelezik az utódokat arra, hogy magyar nyelvű tankönyvek is megjelenjenek. A monográfia szerzői ennek tettek eleget. A magyar nyelv ugyanis egyszerre egyéni, személyes és közösségi. A gondolatok kifejezésének és a társadalmi érintkezésnek eszköze. A magyar nyelven megjelent tankönyv nemcsak szakmai, hanem szellemi érték is. A monográfia írásmódja egységes az Orvosi Helyesírási Szótárt abban követve, hogy „az egységes írásmód többet ér az ingatag egyéni ízlések sokféleségénél”. Számomra az nem lehet kérdéses, hogy a XXI. század elején, nemzeti nyelven lehet-e vagy szabad-e monográfiát írni. A monográfia összességében a hagyományokra épülő, új ismereteket összefoglaló, kiváló szakmai tudással rendelkező közösség orvosi gondolkodásának szellemi alkotása.

Egyetemi tanulmányaim során – 1957–1963 – a belgyógyászat hivatalos tankönyve, a Magyar Imre–Petrányi Gyula „A belgyógyászat alapvonalai” 1959-es kiadása volt. A belgyógyászat szigorlatra, ill. az állami vizsgára, az akkor korszerű és kifogástalan tankönyvből jól fel tudtunk készülni. Az Előszóban a következőt olvashattuk „A belgyógyászatot előadni, sem tankönyvben megírni nem lehet. A megfigyelés, a vizsgálat és a gyógyítás alapján végül is kialakult a betegre

vonatkozó ismeretek összessége, a belgyógyászati tudás. E folyamatban a könyv segédeszköz, kiegészítője az előadásnak és a gyakorlatnak.” Akkor ez a teljességében igaz lehetett, és részben ma is az. A orvostudomány nagy ívű fejlődésével az ún. tudásalapú információs társadalomban, ez az ismeretanyag úgy minőségében, mint szemléletében és a gyakorlatban is szükség-szerűen változott és folyamatosan változik. A gyógyítás korábban elfogadott tételei átalakulnak, megváltoznak. A hatékonynak minősített gyógyítás cselekvési irányai bővülnek. A tények és az új ismeretek állandóan gazdagodnak. Ma már biztos, hogy egyetlen orvos sem képes áttekinteni a belgyógyászat egészét, a maga teljességében. Egyet kell tehát értenem a szerkesztő, Tulassay Zsolt megállapításával: „A kézikönyvek, monográfiák egyébként is csak kiindulási alapokat nyújtanak a belgyógyászati alaptudás elsajátításának és átélésének folyamatában.” Az orvosi gondolkodás egyik lényeges szókapcsolatát, a mondanivaló szakmai és eszmei tartalmát érhettem tetten. A monográfia eszmeiségében ez a kettősség folyamatosan megjelenik. Abból az olvasó levonhatja, hogy az orvosi átélés a tapasztalás eredménye, része az orvos szellemi tevékenységének. Ez a tény is befolyásolja és biztosítja a döntések minőségének helyességét. Az átélés tapasztalatából a cél elérése érdekében le lehet vonni azt a következtetést, ami valójában biztosan benne van. Az átélés tehát képesség az események helyes kezelésére, és így része az orvosi gondolkodásnak.

Az a meggyőződésem, hogy az olvasó számára a közölnivalók összessége a tudásanyag nagy mennyisége ellenére nem válik fölöslegessé. Azért merem ezt állítani, mert teljességében kinyitják az olvasó előtt a belgyógyászat tudásanyagának sokszínű gazdagságát, úgy, hogy a tartalom befogadását feltételekkel teszik. Nem sürgetnek, ellenkezőleg, megfelelő alapozás utáni építkezésre ösztönöznek. Azt ugyanis valószínűleg jól tudják, hogy a világon mindennek, így a belgyógyászat alapjainak és az új ismeretek elsajátításának is megvan a maga kihordási ideje, amit nem célszerű siettetni. Az olvasó a terjedelmes anyag felületes elsajátításának kockázatával saját jövőbeni csapdáját előre előkészítheti. Az kétségtelen, hogy a tudásanyag befogadása az olvasótól erőfeszítést, nagy türelmet és folyamatos figyelmet kíván. A monográfia és a fejezetek szerkesztése azért érdemel figyelmet, mert az olvasóra finoman rákényszerít egy meghatározott, az ismeretek befogadásához szükséges tempót. A fejezetek szerkesztési módszere olyan környezetet teremt, hogy folyamatosan le tudja kötni az olvasó érdeklődését és figyelmét. Azt hiszem, hogy aki cselekvően olvassa a rendszerbe foglalt monográfia fejezeteit, az valószínűleg új szakmai alaptudás birtokába jut. A monográfia szellemi alapelve, hogy a szakmai feldolgozással egyidejűleg az orvosi gondolkodás eszmei sajátosságait is közreadja. Azokból indokoltnak tartok néhányat kiemelni, természetesen nem törekedve a teljességre.

A gyakorló orvos tudása akkor válik a beteg érde-

kében végzett cselekvés részévé, ha az a beteg és betegség gyógyítását szolgálja. A gyógyítás folyamatában minden várható eseményt előre biztosan nem lehet megmondani. A tudás határait ajánlatos számításba venni, amit legjobban talán azzal a hasonlattal lehetne szemléltetni: „Az orvosi tudás is csak egy aprócska, de nagyon fontos sziget az ismeretlen hatalmas óceánjában.” Megszerzése önmagában még nem szavatolja az orvosá válás tényét. A szakmai ismeretek mellett az orvos-beteg kapcsolatban egyidejűleg el kell sajátítani a kölcsönös bizalom elvének gyakorlati módszertanát. A kettő együtt teszi az orvost alkalmassá arra, hogy az embert és a betegségét egységben tudja szemlélni. A monográfiának ez az üzenete határozottan, mint általános szemlélet kerül kiemelésre. Jelentőségét az adja, hogy mélyreható tanulságokat hordoz. A belgyógyászat művelésének következetesen kialakított szemléletét, a cselekvés menetrendjét, a gyógyítás algoritmusát akkor lehet teljessé tenni, ha erről az egyes fejezetek meg is győznek, és az szervesen kapcsolódik az emberi élet etikájának és méltóságának teljes körű tisztele-téhez.

A szerzők terjedelmes csapata sokszínű gondolkodásra készíteti az olvasót. A közös szándék egyértelmű, a célravezető, színvonalas magyar nyelvű belgyógyászati monográfia megalkotása sikerült. A figyelmes olvasó a szerzőkben kiváló személyiségeket ismerhet meg, akik mélyebb betekintést engednek orvosszakmai tudásukba és gondolkodásukba. Az olvasó számára – függetlenül attól, hogy milyen szakterületet művel – tanulságos következtetések vonhatók le. Számomra, aki ennek a nagy terjedelmű tudományterületnek tulajdonképpen laikus ismerője vagyok, azt kell megállapítanom, hogy ennek ellenére mégis olyan általános gondolkodásbéli következtetések levonására kényszerítettek, melyek úgy ítélem meg, határozottan gazdagították orvosi gondolkodásom tartalmát.

Korunk orvostudománya egyszerre tár a gyógyító orvos elé széles körű lehetőségeket, ugyanakkor nagy kockázatokat és veszélyeket is. A ma orvosának ismernie kell a folyamatosan alakuló etikai és jogszabályi környezetet. Az orvos a tudása megszerzése érdekében legyen fanatikus, a tárgyilagosság és egyidejű önképzés kényszerével. Az orvosi gondolkodást mindenekelőtt a tényeknek a szakma szabályai szerinti feldolgozása biztosíthatja. Az előrehaladást a helyes megoldáshoz vezető úton az ismeretek megszerzésének átgondolt fokozatossága teszi lehetővé. A teljes körű tárgyilagosság megszerzéséhez, úgy tűnik, tökéletes módszer nem áll rendelkezésre. A gyógyítás helyénvaló algoritmusával azonban jó esély nyílik arra, hogy az orvosi cselekvés lendülete a helyes irányba haladjon. A cselekvés útjának nehézkes, hit nélküli meghatározása általában idegen az orvosi gondolkodástól. A hit ugyanis önmagában nem pótolja a cselekvést, mert maga is annak része. Az orvos hitét a cselekvése való-sítja meg. Akkor válik hatékonnyá, ha gyakorlóját a beteg érdekében eredményes cselekvésre bírja. A mo-

nográfia fejezetei arra is felhívják az olvasó figyelmét, hogy a betegség rendkívül bonyolultta tud válni csupán azáltal is, hogy lefolyásának folyamatában történései egymásból, egymástól függetlenül is következhetnek. Az ok-okozati kapcsolat elemzése során azt a gyakorlatot kell folytatni, hogy a cél elérése érdekében csak a kapcsolatot bizonyító eseményeket lehet elfogadni. Az a megállapítás igaz tehát, hogy az okra akkora hatással van az okozat, mint amennyire az ok kiváltója az okozatnak. A határozott és energikus orvosi gondolkodásnak egyik fontos tulajdonsága a folyamatos kíváncsiság. Véleményemet a monográfia abban erősítette meg, hogy a tudás igazi forrása valójában nemcsak a kétkedés, hanem a kíváncsiság is. Az ugyanis lényeges ismérve az ismeretek megszerzésének és megújításának. A helyes orvosi gyakorlat, hogy az orvos időnként kérdőjelezze meg ismereteit, elsősorban azokat, amelyekben már hosszú ideje hisz, de azok idővel, új ismeretanyaggal gyarapodtak. Az új ismeretanyagot indokolt a saját tapasztalatok megszerzéséig óvatosan kezelni. A helyes cselekvés gyakorlata akkor erősödhet meg, ha az új befogadását a tapasztalás már igazolta. Amennyiben a korábbi gyakorlat folyamatosan jól működik, akkor az az alkalmazhatóság mellett szól. Ugyanakkor önmagában egy elméleti vagy gyakorlati tapasztalat azért nem tekinthető bizonyítottnak, mert azt korábban nem vonták kétségbe. A monográfia szerzőinek az az üzenete, hogy gondolkodjunk kritikusan, cselekvő emberként, és cselekedjünk gondolkodó emberként.

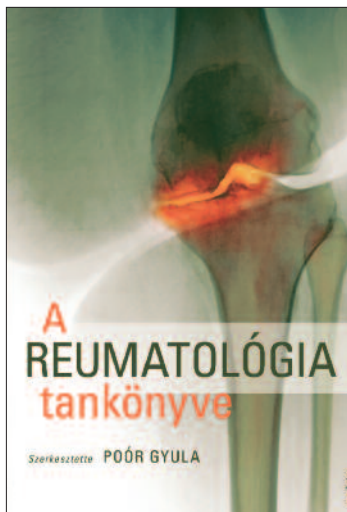
A monográfia egésze bizonyítéka annak, hogy napjaink orvostudományát a korábban soha nem látott ütemű fejlődés jellemzi. A folyamat jelentőségét tekintve, részlegesen megváltozott a gyógyítás belső logikája. A gyógyító orvoslás a szakmák szerint tovább atomizálódott. Jellegében módosult az orvos-beteg kapcsolat is. A beteg abban, aktív jogokkal és etikai elvárásokkal rendelkező résztvevővé vált. Az egyik kiindulási pont az lett, hogy a XX. század II. felétől az orvos-beteg kapcsolatban az ún. mellérendeltségi viszony alakult ki, amit a megbízási típusú szerződés és nem az eredménykötelem jellemez. Az orvosi felelősség kérdése ebben az új szerkezetben szükségszerűen előtérbe került. A betegek jogainak sérelmét jogvédelem illeti meg. Jogrendszerünkben az orvosi tevékenységgel kapcsolatban bevezetésre került az elvárhatóság, a jogellenesség vizsgálata az egészségügyi rendszer működésében. A nagyívű fejlődés ellenére azonban egyre határozottabban tetten érhetők a hátrányok is, mint pl. az orvoslás szinte megállíthatatlan, külső okokra visszavezethető elszemélytelenedése, határozott tárgyiasulása.

A fejlődés önkorlátját valószínűleg a robbanásszerűen emelkedő egészségügyi kiadások mellett az a tény is befolyásolhatja, hogy a gyógyító tevékenységet végzők fokozatosan új kihívások és igények teljesítésének kényszerével szembesülnek, biztos lépésekkel haladnak előre a teljesítőképeség határai felé. A társadalom számára az új elvárások teljesítésének biztosítása valószínűleg a legnagyobb kihívás. A belgyógyászat alapvonalai monográfia a kikristályosodott szakmai, etikai és jogi ismereteken túlmegegy, mert a működéshez kapcsolódó erkölcsi háló normáinak összességét és az elvárható orvosi magatartást is tartalmazza. Az írott alkotás a belgyógyászati orvoslás úgy szakmai, mint foglalkozási szabályainak nagyívű összefoglalása, kézikönyv és egyetemi tankönyv.

A monográfia áttanulmányozása során mégis abban a hitemben erősödtem meg, hogy azok az orvos generációk, akik a mű objektív tartalmával azonosulni fognak, a társadalmi kihívásokra jó eséllyel találhatják meg a helyes megoldást. Ebben szinte biztos vagyok. Arra alapozom ezt, hogy a monográfia tartalmának minősége, a szerzők által bevitt szakmai és szellemi értékek együtt megadják majd az ehhez szükséges muníciót és cselekvési szabadságot. A monográfia arra ösztönzi az olvasót, hogy maga tegyen szert önképzéssel folyamatosan az új ismeretek befogadására. A szerzők joggal bízhatnak abban, hogy az 5. kiadás is hatékony segítséget nyújt az egyre fokozódó, az egészségügygel szemben támasztott társadalmi igények kielégítésére is. Ahhoz azonban a jelenleg rendelkezésre álló pénzügyi források nem látszanak elégségesnek. A monográfia szerkesztője, Tulassay Zsolt stílust adott. Márai Sándor szavai jutnak önkéntelenül eszembe „A stílus eleven energia, amely a szavak médiumán át, érzékiesen lüktető érvelésekkel továbbít, egy személyiséget.”

A monográfia érdekében végzett kitűnő csapatmunkáért köszönet illeti a Medicina Kiadó Zrt. mindazon munkatársait, akik részt vettek a magas színvonalú, esztétikus és kiváló kiállítású könyv létrehozásában. Természetesen e helyen is méltatni kell Farkasvölgyi Frigyesné vezérigazgatónak a monográfia megírásához nyújtott segítségét, így a jó ügyszökhöz való elkötelezett és méltó buzgalomát. Az átdolgozott alkotás hasznos ismereteket nyújt mindazoknak, akik belgyógyászati tudásuk további gyarapítását tűzték ki célul, így az orvos-tanhallgatók, szakorvosjelöltek és a szakorvosok számára biztos bázisanyagot nyújt. A monográfiát minden magyar orvos figyelmébe ajánlom, legyen az orvosi pályafutásának bármely állomásán.

Dr. Sótónyi Péter



A reumatológia tankönyve

Szerkesztette: Poór Gyula

Medicina Könyvkiadó Zrt., 2015

A reumatológia mint tankönyv éppúgy a belgyógyászat kistestvére, mint ahogyan a címben szereplő tudományág is a belgyógyászatból vált le. Hetényi Gé-

zát idézve: „a rheumatológia pillanatra sem választható el a belorvostantól”. Napjainkban mindezzel együtt tanúi lehetünk a reumatológia mint önálló szakterület erősödésének; a „kis” diszciplína evolúciója éppen abban tükröződik, hogy a közelmúltban ugyanazon alkalommal került sor a Medicina Könyvkiadó gondozásában megjelent kétkötetes Belgyógyászat alapjai, valamint a Reumatológia tankönyvének bemutatására.

A Poór Gyula professzor által szerkesztett és jelentős részben írt népszerű könyv első kiadása pillanatok alatt elfogyott, ezért jelentette meg a Medicina a második kiadást. A könyv 416 számozott oldalból áll, 17 főfejezetet és egy függelékkel tartalmaz. A főfejezetek többsége egy-egy szerző műve, míg néhány fejezetet többen írtak. Az első négy fejezet a tárgy történetével, a reumatológiai betegségek osztályozásával, epidemiológiájával, a betegségek hátterének tudományos alapjaival, diagnosztikájával és terápiájával foglalkozik. Ezt követi 11 fejezet, amelyek mindegyike egy-egy kiemelt reumatológiai betegséggel, illetve betegségecsoporttal ismerteti meg az olvasót (pl. rheumatoíd arthritis, gyulladásos betegségek, gyermekreumatológiai kórképek, kristályarthropathiák stb.). Ezeket két további fejezet követi, amelyek nem betegségecsoportonként, hanem testtájanként veszik végig a vertebralis és a nem vertebralis fájdalokat.

A függelékben a molekuláris szemléletnek megfelelő remek molekuláris reumatológiai kisszótárt találunk. A magyarázatok rövidek és érthetőek, és azok számára, akik már elfelejtették molekuláris biológiai tanulmányaikat, segít a fogalmak gyors felelevenítésében.

A könyvben kitűnő minőségű színes fényképek, világos, áttekinthető magyarázó rajzok és táblázatok jelennek meg. Nagyon fontos, hogy az ábrák és a szöveg aránya megfelelő, vagyis nem vált a könyv színes atlásszá. Nagyszerűen sikerült az egyes fejezeteket jelző „spektrális” színek.

Nagyon hasznosnak találok, hogy az első kiadás-hoz hasonlóan itt is rövid összefoglalások olvashatók

az egyes fejezetek előtt. A szövegdobozok az olvasót előre megismertetik a soron következő fejezet legfontosabb mondanivalóival.

Érdekes a „fiatal” diszciplína története. A különböző időszakokra jellemző megközelítések folyamatosan tükröződnek a könyvben: balneológia, allergológia, patológia, a kötőszöveti betegségek tana, majd az immunológia következik, és végül ma, a XXI. század elején a molekuláris reumatológiánál tartunk. A történeti áttekintés jól mutatja a reumatológia első évszázadának evolúcióját.

Átnézve otthoni tankönyvgyűjteményemet, a most bemutatott kötet mellett még három reumatológiai tankönyvet találtam. A megjelenés évszámai 2001, 2005, 2008, és most 2015.

Jellemző, hogy medikuséveimből (az 1970-es évek) ilyen címmel nem maradt meg egyetlen tankönyvem sem, pedig elég pedánsan megőrzök mindent. Akkoriban tehát ilyenek nyilván nem jelentek meg, vagy ha igen, akkor azok még az érdeklődő medikus kezébe sem kerülhettek.

A reumatológiai tankönyvek és a tantárgy helyzete szépen mutatja egy diszciplína önállósá válásának folyamatát. Ha csak a saját tapasztalataimra építek, akkor elmondhatom, hogy medikus éveimben elsősorban a különböző tantárgyakban (patológia, belgyógyászat, ortopédia, traumatológia) esett szó reumatológiai betegségekről, kórképekről, de egységes szemlélet nem tükröződött.

A 2000-es évektől merült fel élesen az igény a tudásanyag egységesebb tálalására. Ezekben az években jelentek meg a III. Sz. Belgyógyászati Klinika tanzéki csoportjaiként az ORFI és a BIK bázisán működő reumatológiai szervezeti egységek, és ekkor vezettük be a választható klinikai reumatológiai tantárgyat, illetve szerepeltettük a reumatológia elemeit a belgyógyászatban belül koherens ismeretanyagként. A sors úgy hozta, hogy akkortájt kapcsolódtam be az Általános Orvostudományi Kar munkájába, mint oktatási dékánhelyettes, így a reumatológia önállósá válásához magam is hozzá tudtam járulni.

Anatómusként a klinikai szemlélet híve vagyok, ezért különösen izgalmas volt számomra megnézni, hogy az alapozó tárgyban oktatott ismeretek mennyire szolgálják a „valódi” klinikai ismeretek elsajátítását. Örömmel állapítottam meg, hogy képzési rendszerünkben a reumatológus nyugodtan építhet az anatómus által átadott tudásra, hiszen pl. az alagútszindrómákat

is azonos szemlélettel oktatjuk. Klasszikus anatómián nevelkedett kollégák között olykor késhegyig menő viták merülnek fel arról, hogy kell-e oktatni a Guyon-csatornát vagy nem. Örömmel jelenthetem, hogy azoknak van igaza, akik a csatorna korai bemutatása mellett törnek lándzsát.

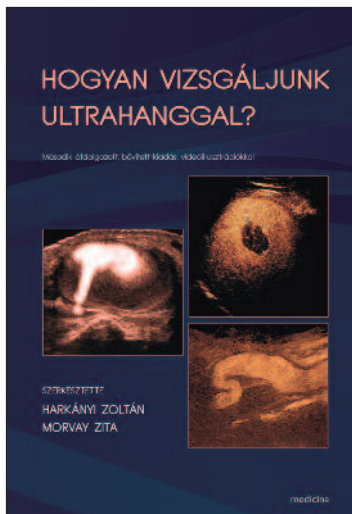
A Poór Gyula professzor nevével fémjelzett mű nagyszerűen illeszkedik az orvosképzésbe, és biztos vagyok abban, hogy a második kiadás példányai is hamar gazdára találnak, és néhány év múlva készülhetünk a következő kiadás elkészítésére.

Végezetül Szent-Györgyi Albert egy szellemes gondolatával zárom mondanivalómat. „A könyvek

azért vannak, hogy megtartsák magukban a tudást, mialatt mi a fejünket valami jobbra használjuk. Az ismeretek számára a könyv biztosabb otthont nyújt. Az én fejemben bármilyen könyvszagú ismeretnek a felezési ideje néhány hét. Így hát az ismereteket biztos megőrzésre a könyveknek, könyvtáraknak hagyom, és inkább horgászni megyek, néha halra, néha új ismeretekre.

Bár Nobel-díjasunk önironikus soraival mélységesen egyet lehet érteni, a fenti idézetet nem medikusaink figyelmébe ajánlom ...

Dr. Szél Ágoston



Hogyan vizsgáljunk ultrahanggal?

Szerkesztette: Harkányi Zoltán, Morvay Zita

Medicina Könyvkiadó Zrt., 2016

Az ultrahang-diagnosztika Magyarországon az 1960-as évek közepén jelent meg, mintegy másfél évtizeddel a nyugati országokban va-

ló elterjedése után: ennek politikai és gazdasági okai voltak.¹ A hazai fejlődés sorrendje a neuroszonológia, szülészet-nőgyógyászati, szemészeti, gasztroenterológiai, kardiológiai ultrahangvizsgálat volt. Az ultrahangvizsgálattal foglalkozó közlemények fokozatosan helyet kaptak a folyóiratokban, amelyeket szervesen egészítettek ki a tankönyvek: a sort 1983-ban nyitja *Harkányi Zoltán* monográfiája,² majd több-kevesebb rendszerességgel különböző kiadóknál jelentek meg az ultrahangvizsgálatokat végző orvosok oktatását szolgáló könyvek, köztük 1998-ban a *Hogyan vizsgáljunk ultrahanggal?* első kiadása.³ A könyvesboltokból hamar elfogyott, az antikváriumokban nem jelent meg, Interneten (<http://www.bookline.com>, www.antikvarium.hu, 2015. 11. 30) sem rendelhető, így valószínűleg az olvasók polcán van.

A könyv, amelyről itt szólni kívánok, az 1998-as kiadvány „második, átdolgozott, bővített” kiadása. A két kötet összehasonlító bibliometriai adatai a mellékelt táblázatban olvashatók: ebből kiderül, hogy amennyire hasonlóak, olyannyira különbözőnek is, jelezve az ultrahang-diagnosztika haladását és a szemléleti változást. A két szerkesztő a hazai ultrahang-diagnosztika avatott szakértője, oktatója: számos, ma ultrahangvizsgálatokat végző orvos náluk, tőlük tanult, leste el a szakma rejtjelmeit és műfogásait.

A bevezetések után a szerkesztők az ultrahangvizsgálatok feltételeiről értekeznek, hangsúlyozva a megfelelő körülmények fontosságát. Külön kitérnek a vizsgálatok időigényére: a fejezetek többségében percben megadják a vizsgálatok javasolt időtartamát. Hazai körülmények között javasolják, hogy 6 óra alatt csak 15 beteget vizsgáljanak: az állami egészségügyben a hosszas várólista, növekvő igény, a vizsgálatok felesleges ismételtetése, a rajtaütésszerűen érkező sürgősségi kérések gyakran felülírják az időigényt. Ha vállalkozóként vagy magánorvosként történik a vizsgálat, a teljesítménykényszer rövidítheti az időt.

Az ultrahang alapfogalmait a szerkesztők mutatják be, a technikáról *Humml Frigyes* ír – utóbbi olyan oktató, aki nemcsak tudja, de meg is érteti az ultrahangfi-

1. táblázat. A „Hogyan vizsgáljunk ultrahanggal” c. könyv két kiadásának elemzése

Elemzett adat	1. kiadás	2. kiadás
Év	1998	2015
Terjedelem	157	237 oldal
Méret	30 x 22 cm	30 x 22 cm
Borító	fűzött	kötött
Szerkesztők	1	2
Szerzők száma	6	7
Fejezetek száma	14	12
Illusztrációk száma	87	213

zika. Leírásai rövidek, frappánsak, világosak, tartalmazzák az angol eredeti kifejezések magyar változatát, bővültek az újabb technikai fogalmakkal, így kiegészítik egy 2013-as fizikai könyv adatait is.⁵ E fejezeteket minden ultrahangozónak évente egyszer újra kellene olvasnia, hiszen nem fizikára kódolt agyunk e fogalmakat gyorsan elfelejti. A szerzők külön kiemelik a képi és írásos dokumentáció fontosságát: ez is hatalmas fejlődésen ment át a kezdeti „uni-quattro” négykockás röntgenfilmtől a digitális archiválásig: a gyakorlatban mégis gyakran hiányos vagy éppenséggel elmarad. Az első kiadáshoz képest a teljes képanyag kicserélődött új, modernebb készüléken készített felvételekkel, ezeket videofelvételek egészítik ki.

A hasi ultrahangvizsgálat fejezetét – lévén személyesen érintett – kiemelt figyelemmel tekintetem át. A fejezet képanyaga itt is gazdagodott, jellemző a színes felvételek számának növekedése, hiszen a Doppler-módszer az előző kiadás óta rutinná vált. Az illusztrációk többsége összetett, 2–6 képből áll, többségük színes, jó minőségű, érthető, áttekinthető a legfontosabb patológiai folyamatokat. Röviden bemutatják a kontraszt-anyagos és sürgősségi, célzott vizsgálatokat is: hazai elterjedésük a jövőben várható. Leírják a transzplantált vese ultrahangos vizsgálatát, de a májátültetésé kimaradt.

A női kismencedei és terhességi ultrahangvizsgálat a nőgyógyászat felségterülete volt és az is maradt, hiszen a nőgyógyászok az ultrahang-diagnosztika úttörői voltak. *Szabó István* jól ismert a továbbképző tanfolyamokról: a könyvben négy magas színvonalú, gazdagon illusztrált fejezetben – helyet kapnak a 3D felvételek is – jegyzi a hüvelyi ultrahang, a terhesség és a

magzati keringés duplex vizsgálatának módszertanát és rejtelmét. E szekciót a magzati szív ultrahang-bemutatása zárja.

A lágy részek ultrahangvizsgálatát (pajzsmirigy, emlő, orbita) a többi fejezetnél vázlatosabban, de szintén gazdagon illusztrálva mutatják be, kiegészítve a mellkas ultrahangvizsgálatával, amelyet kevesen művelnek.

Az ízületi ultrahangvizsgálatot a téma vitathatatlan szakértője, *Farbaky Zsófia* jegyzi: a leggazdagabban illusztrált fejezet, 104 ábrával. Az ízületi ultrahangvizsgálat kevesek kiváltsága: ahhoz, hogy megértsük a képeket, ismerni kell a csontok, inak, ízületek és izmok rég elfelejtett anatómiáját és azok betegségeit: mindezt a szerző mesterfokon teszi.

Az agyi és perifériás erek vizsgálatáról szóló öt fejezetet *Morvay Zita* írta: rövidebben, mint előző könyvében,⁴ a hangsúlyt a módszertanra helyezve írja le a színes Doppler-vizsgálatok menetét, kiemelve minden részben a vizsgálatok időigényét: kérdés, hogy a zsúfolt mindennapokban ez mennyire tartható be. A képek kifejezetten festőiek, mintha képtárban lennének.

A könyvet az intervencionális ultrahangvizsgálatok bemutatása zárja: *Morvay Zita* egységes szempontok alapján foglalja össze és dokumentálja képekkel és videofelvételekkel a nem könnyű, szövődmény lehetőségét is rejtő beavatkozásokat, amelyek munkamenetét logikusan leírja.

Igen hasznosnak vélem a könyv végén táblázatosan összefoglalt paramétergyűjteményt: ez az első kiadásban is megvolt, de más könyvekben nem található meg.

Zárójelben mint gasztroenterológus jegyzem meg, belefért volna a könyvbe egy endoszkópos ultrahangvizsgálattal foglalkozó fejezet: ennek megírására van Budapesten is, Szegeden is kellő jártasságú szakember (az első kiadásban 1 oldalas bemutatás volt).

A könyv kiállítása, borítója, a papír és illusztrációk minősége igényes, hozza mindazt, ami a mai digitális szerkesztésben elérhető: ez a szerkesztők, a Medicina Könyvkiadó Zrt. és a nyomda közös érdeme. Megjelenésében, tartalmában egyenrangú az azonos időszakban megjelent külföldi könyvekkel, de ára azoknál alacsonyabb, a hazai olvasók által megfizethető.

Ajánlom a könyvet minden kezdő, haladó és tapasztalt, ultrahangvizsgálatot végző orvosnak: sorsa legyen ugyanaz, mint az első kiadásé.

Irodalom

1. **Buzás GyM, Harkányi Z, Baranyai T, Harmat Gy:** A klinikai ultrahang-diagnosztika története Magyarországon. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2008; 81-127.
2. **Harkányi Z, Török I:** Echographia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1983.
3. **Harkányi Z:** Hogyan vizsgáljunk ultrahanggal? Literatura Medica, Budapest, 1998.
4. **Harkányi Z, Morvay Z:** Ultrasonográfia. Minerva Kiadó, 2. bővített kiadás, 2006; 273-282, 296-303.
5. **Richter P:** Az ultrahang-képképzés alapelemei és összefüggései. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013.

Dr. Buzás György Miklós

Rockenbauer Zoltán: FEHÉREK KÖZT EGY KÖZÉP-EURÓPAI: GUSTAV MAHLER*

Megjelent:

Rockenbauer Zoltán: Kotta és paletta

Művek, művészek, múzsák

Corvina – Európai Utas, 2001

Emlékszik-e valaki Ő. J.-re, aki filozófiát oktatott egy vidéki főiskolán a nyolcvanas évek elején? Néhány éve ragadta el a századvég pestise, úgy halt meg szegény, hogy észre sem vettem. Jó másfél évtizede tőle kaptam ezt a Mahler-lemezt. Olcsó Eterna-kiadvány, 60 Ft-ba került: Bruno Walter vezényli rajta a „Dal a Földről”-t. Csak a Deák téri NDK Centrumban árulták – mindössze egyetlen napig. Akkor elfogyott – örökre. Én perze lekéstem a hírről, ő azonban szemfülesebb volt. Aztán nekem adta a lemezt: Te jobban szereted Mahlert – mondta.

Pedig nem is szerettem Mahlert igazán; valójában alig ismertem. A „Dal a Földről” megrendítő utolsó tétele, „A búcsú” tett az osztrák mester hívévé.¹ Osztrák? Helyesebb lenne közép-európai mondani, hiszen Mahler muzsikája maga a zenébe öntött Mitteleuropa. Ha idetéved valaki az Üveghegyen túlról, és értetlenül csóválja a fejét, amint „közép-európai identitásról” meg effélékről hall, tegyük fel egy Mahler-lemezt neki, és meséljük el, ki volt ez a muzsikus. Kicsit talán közép-európai lesz maga is.

Ó, az a XIX. század végi, monarchiabeli zenészsors! Mi más is lehetett volna Mahler, mint közép-európai? Csehországi zsidó családban született, zenét Bécsben tanult, majd a konzervatórium elvégzése után nyolc év alatt hét városi színháznál volt karmester. Bad Hall, Ljubljana, Olmütz, Kassel, Prága, Lipcse, Budapest ... akárha egy békebeli expresszvonat kacskaringós útjának állomásai volnának. A karrierpályán azonban többé-kevésbé egyenesen haladt az alig 28 éves, ambiciózus fiatalember: a végállomásra, Budapestre már operaigazgatónak szerződött. Meg is tett mindent az előmenetel érdekében. Amellett, hogy határtalan lelkesedéssel, invencióval és kitartással vetette magát a munkába, nem sajnálta a fáradságot arra sem, hogy kapcsolatokat építsen. Tudta jól, hogy ezen a vidéken a kimagasló zenei teljesítmény önmagában nem elegendő, az érvényesüléshez ajánlók is szükségeltetnek. Úgyes taktikus volt. Ha pártfogót keresett, tiszteletudó kérelmeket írt, de a pozíció megszerzéséért vívott harcban már nem tisztelte a tekintélyt. A kor karmesterfejedelmét, Hans von Bülow-t alázatos hangú levéllel ostromolta, Lipcsében viszont nekigyürkőzött, hogy kiüsse a nyeregéből a városi színház első dirigensét, a



nagyszerű Nikisch Artúrt. S bár a zenei párbajban alulmaradt a lipcsei színháznál, mégiscsak megelőzte Nikisch-t Budapesten, a Királyi Operánál.

Becsvágyó tervekkel érkezett Pestre: fejébe vette, hogy Európa élvonalába emeli a magyar operajátszást. Nemzeti operát akart: magyar nyelven, magyar énekekkel, az operairodalom német, olasz, francia remekei mellett magyar zeneművek bemutatásával. Nem habozott kijelenteni, hogy egy év alatt megtanul magyarul, és első intézkedéseként megszüntette a többnyelvű előadásokat. Csak hát Budapestet nem könnyű elkápráztatni. Mahler programja egyesek szemében magyarrabbra sikerült a kelletténél, mivel a nyelv miatt lemondott a népszerű vendégművészek szerepeltetéséről, mások számára pedig – tehetett akármit – csak „idegen” maradt. És hiába vezényelte a valaha hallott legizgalmasabb Lohengrint, Don Giovannit vagy éppen séggel Erkel Brankovics Györgyét, vitte sikerre a Parasztszűzlet premierjét, hiába a művészi színvonal látványos emelkedése, a nyereséges operaházi kassza – Mahler állandóan a kritikák, és ami még rosszabb: az intrikák keresztútjében állt. Mikor aztán 1891-ben az őt szerződtető Beniczky intendánst elmozdították, és

* A másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével.

helyére „a kevély mágnást”, Zichy Géza gróftól nevezték ki, e lépés egyben a ragyogó Mahler-korszak végét is jelentette Budapesten. Mahler, akinek elege volt már az állandó hadakozásból (és magyarul sem sikerült megtanulnia), 25 ezer aranykorona végkielégítésért szíves-örömet szerződést bontott. Tárt karokkal várta őt Hamburg.

Bár az anyagias színházi igazgató, Pollini mindig ott állt a sarkában, Mahler vezető karnagy művésze számára kapott Hamburgban. Hamarosan tomboló sikert aratott a társulattal Londonban is, és e vendéjátékkal egész Európában megalapozta hírnevét. Olyan muzsikusként csodálatát vívta ki, mint Hans von Bülow, Richard Strauss vagy a hozzá másodkarmesternek szegődő ifjú Bruno Walter. Hat évig maradt a színháznál, de miközben a legnevesebbek közé emelte a hamburgi operát, fél szemmel már a továbblépés lehetőségét leszte. Bécszet akarta meghódítani. Körültekintően járt el: másfél éven keresztül szervezte támogatói és ajánlóitáborát. Kétségkívül sikeresen. A politikai és kulturális ügyekben egyaránt nagy tekintélyű Apponyi Albert gróf például a következőket írta Bécsbe: „Mivel számomra feledhetetlenül emlékeztet e kiváló művész munkássága a Budapesti Operaházban, és különben sem találkoztam még hozzá mérhető karmesterrel, noha meglehetősen jól ismerem a legjelentősebbeket, bátorkodom néhány szót szólni ajánlására. (...) Az előadás, amit ő készít elő és vezényel, minden tekintetben maradéktalanul tökéletes (...). Mahler mint ember is roppantul becsületre méltó, eminens, tisztességes jellem (...), az Operaháznak nagy hasznára lenne, amennyiben sikerülne megnyernie őt.”² Mahler azonban nem elégedett meg a becses ajánlásokkal. A hivatalos pályázathoz csatolt levelében mintegy mellékesen elejti: „A jelenlegi bécsi viszonyok ismeretében úgy vélem, nem fölösleges megemlítenem Önnek, hogy régi szándékomhoz híven már hosszabb ideje áttértem a katolikus vallásra.”³ Kikeresztelkedett tehát, csak hogy biztosan meghódíthassa a császárvárost. (Híres filmesszéjében, „A dobos fiú”-ban Leonard Bernstein a Mahlert – állítólag – tudat alatt folytonosan kísértő bűntudat eredetét e döntésben vélte felfedezni. „Szégyellte a zsidóságát – fejtegeti Bernstein –, és hogy szégyellte, ez még nagyobb szégyen lehetett a számára.”⁴

Mahler harminchét évesen eljutott hát arra a csúcsra, ahová egy monarchiabeli karmester csak eljuthatott. Egy évtizeden át volt a bécsi Operaház igazgatója, és mint mindenütt, itt is lelkes rajongókra és ádáz ellenségekre tett szert. A körülötte kibontakozó ambivalens érzelmek persze leginkább ellentmondásos személyiségéből fakadtak. Végletesen szélsőséges fickó volt – mint zenész, mint ember egyaránt. Ő volt az a dirigens, akinek a pianissimo sosem volt elég halk, a fortissimo elég hangos. Reménytelenül sokat követelt a zenészeitől, és ráadásul hajlamos volt rá, hogy az egyszer már begyakorolt koncepciót a következő alkalommal fenekestül felforgassa. „Jogom van rá, hogy következtlen

legyek” – jelentett ki, és ezt a furcsa filozófiát *következetesen* megvalósította még a magánéletében is. Hitvesével, Almával például agyafúrta hóbertos szerződést kötött, miszerint amit egyik nap mondott, azt nem kellett szükségképpen érvényesnek tartania másnap is, sőt ha kedve szottyant rá, akár az ellenkezőjét is állíthatta; szegény Almának nem állt módjában, hogy férje álláspontjának rapszodikus változásait számon kérje.⁵

Egyszerre volt ismert harsány humoráról, és arról, hogy „nem érti a tréfát”. Kiszámíthatatlanul változékony kedélye, impulzív viselkedése külön szórakozottsággal párosult. Előfordult, hogy egy zenekari próba alatt magába mélyedt, és teljesen megfeledkezett róla, hogy épp egy zeneművet tanít be, majd hirtelen felriadt, és a kottaállványra csapva így kiáltott fel: pincér, fizetek! Máskor, miközben Bécs utcáin barátaival sétálva beszélgetett, váratlanul felugrott egy éppen arra haladó villamosra, és elmenekült anélkül, hogy befejezte volna a mondatot.⁶

A zeneiörténész Blaukopf szerint „a pulpituson valósgagos istennek ismerték el még ellenségei is, az igazgatói íróasztal mellett viszont maga volt az ördög”⁷. A kritikák esősorban nem is előadóművészetét, hanem kísérletező kedvét támadták. Azt még csak elnézték neki, hogy számos változtatást hajtott végre az operarepertoár legnépszerűbb darabjain, de amikor, úgymond, a „beethoveni hangzás rekonstrukciója érdekében” hozzányúlt a 9. szimfónia hangszereléséhez, dühödött, antiszemita felhangoktól sem mentes bírálatokat váltott ki.

Ha a zeneigazgató Mahler megosztotta az embereket, még inkább így volt ez a komponista esetében. Bülow, aki nagyra becsülte mint karmestert, kétségbeesetten fogta be a fülét, mihelyt Mahler néhány taktust leütött a zongorán a saját 1. szimfóniájából: „Ha ez még zene – kiáltott fel iszonyodva az ősz karnagy –, akkor én már semmit sem értek a zenéhez!”⁸

Mahler muzsikája valóban felettébb szertelennek hathatott a bécsi klasszikusokon és a wagneri romantikán nevelkedett fülek számára. A kulturálisan sokféle elem: osztrák, bajor, cseh, lengyel és még ki tudja hányféle népdal, paraszt- és szalontánc, k. u. k. katonazene, zsidó ízek és a szecesszió által oly kedvelt távol-keleti motívumok semmi mással össze nem teveszthető zenei kaleidoszkóppá, vagy még inkább: kol-lázsá formálódtak Mahler keze alatt. „Halljátok? Ez aztán a polifónia – lelkendezett egy alkalommal, amint barátaival sétálva egy erdei tisztáson felállított vurstliba került, ahol a vásári hangzavarba verkli, rezesbanda és dalárda hangja vegyült a legnagyobb összevisszaságban –, én is innen vettem! Oly sajátosan megindított, oly mélyen belém vésődött már kisgyermekkoromban, a jihlavai erdőben! Hiszen teljesen mindegy, hogyan csendül fel, ilyen zsvajban, vagy az ezerhangú madárdalban, a vihar üvöltésében, a hullámok csobogásában vagy a tűz ropogásában. Pontosan így, más és más oldalról kell jönniök a témáknak, más és más ritmikával, más és más dallammal (...): hogy aztán a

művész összeillő, összecsendő egészévé rendezze, egyesítse őket.”⁹

Más-más ritmus, más-más dallam ... de különösen a más-más hangulat együttes jelenléte az, amely olyannyira mahlerivá, személyessé teszi ezt a zenét. Mert ez a szentimentálisból groteszkbe játszó, panaszosból gunyorosba, majd újra mélabúsba forduló muzsika Mahler személyiségének legmélyéről fakadt. „Mindenkinek, aki Mahlert ismerte, emlékezhet rá – írja Walter –, hogy arkifejezése milyen gyakran változott átmenet nélkül derűsből komorrá; mintha önmagának vetné szemébe, hogy könnyelműen megfedkezett valami szomorúról. E hirtelen rárontó búskomorság jelentését (...) csak lassanként értettem meg: lelke mélyét súlyos világfájdalom ülte meg, amelynek feltörő hideg hullámai fagyos borzongással töltötték el.”¹⁰

Igen, Mahler műveiben gyakran flörtöl a tragédia és a komédia. Ki ne ismerné az 1. szimfónia ironikus gyászindulóját (ha máshonnan nem, hát Szabó István Apa című filmjének kísérőzenéjéből), amelyet a „János bácsi, keljen fel” dallamából komponált. Mahler az ihletet eredetileg egy korabeli tréfás-giccses metszetből, „A vadász temetéséből” nyerte, amelyen az erdő vadjai kísérik utolsó útjára az erdőkerülőt. Ez a muzsika szinte mindenkit első hallásra megragad. Ám az a legkülönösebb, hogy e tétel előadható már-már pimasz iróniával, miként ezt Bruno Walter tette, de torokszorító melankóliával is, úgy, ahogyan például Horenstein bécsi felvételén hallhatjuk.¹¹ Meggyőződésem, hogy mind a két felfogás „autentikus”. Mahler valóban Janus-arcú zenét teremtett.

Az 1. szimfóniát (amely nyitó tételének lármás befejezésekor Beethovent látta maga előtt, amint hahotázva elszalad!)¹² nagyszabású, monumentális alkotások követik. Az 1. szimfónia hőstét – saját szavaival élve – Mahler a másodikban temeti el, de leginkább azért, hogy ugyanott megkomponálhassa az Utolsó ítéletet és a Feltámadást. A hatalmas méretű harmadikban a salzkammerguti tóvidék tájképét festi meg, a szeretett helyet, ahol nyarait a zeneszerzésnek szentelte. „Nem kell odanéznie – fogadta Waltert az Atter-tó partján –, én mindezt már megkomponáltam.”¹³ A negyedik scherzójában aztán az ördög húzza a talpalávalót, ám a fináléban naiv kisgyermekként a mennyországban találjuk magunkat. De hát mit keresnek a gyermekek Szent Péternél, ha még oly’ csudálatos is fönn az égben, ahol Szent Márta főzi nekik a vacsorát, és együtt táncolnak-kacagnak Szent Orsolyával? Eszébe jutott-e Mahlernek, amikor a zárótétel ártatlan, angyalhangú dalocskáját írta, hogy tizenhárom testvéréből mindössze öt érte meg a felnőttkort? A 4. szimfónia évében mindenesetre hozzákezd egy sokkalta baljósabb zenemű, egy dalciklus komponálásához. Az ihletet Friedrich Rückert fájdalmas verseiből meríti, amelyben a költő két, skarlátban elhunyt kislányát siratja el. Mahler ekkor még nőtlen, de mire évekkel később befejezi a „Gyermekgyászdalok”-at, már feleségül vette Almat, és két gyönyörű leánygyermek boldog atyja.

1907 kegyetlen évében, alig egy évvel a dalciklus bemutatója után, viharfellegek tornyosulnak Mahler feje felett a bécsi operánál. Jól érzi, hogy nem sokáig lesz maradása, ezért háttértárgyalásokba kezd a New York-i Metropolitannal. És ekkor szörnyű csapás éri, a legszörnyűbb, ami csak szülőt érhet. Diftériában meghal nagyobbik lánya, Maria Anna. A szerencsétlen apa képtelen szabadulni a gondolattól, hogy a „Gyermekegyászdalok” istenkísértésével ő maga okozta a tragédiát. Szívrohamot kap. Az orvosok súlyos szívelégtelenséget állapítanak meg, és eltiltják szinte mindentől, amit szeret: kerékpártól, hegymászástól, úszástól. A betegség radikálisan beszűkíti a teret körötte. És októberben a császár felmenti a bécsi opera igazgatói tisztealól.

Mahler nem roppan össze. Még nem tudja, hogy 1907-ig már mindent megírt, amit még életében bemutatnak. A 8. szimfónia monumentális zenei katedrálisát az előző év nyarán fejezte be. Egy kilencedik szimfóniához azonban nem mert hozzáfogni. Beethovenre és Brucknerre gondolt, de eszébe juthatott akár Schubert vagy a nem sokkal korábban elhunyt Dvořák. Egyikük sem élte túl az úgynevezett *kilencediket*. Mahler még nem akart meghalni. Amerikába szerződött, sikere volt. Csak nyaranta tért vissza toblachi házába, hogy zenét szerezzen. Új szimfónián dolgozott, de végül ravaszul nem adta neki a „kilencedik” címet. „Dal a Földről” – ezt írta a partitúra címdalára. Bruno Walternek mutatta meg először új szerzeményét. „Amikor visszaadtam, szinte képtelenül arra, hogy egyetlen szót is szóljak róla – emlékezik Walter –, [Mahler] fellapozta „A búcsú”-t, és így szólt: „Mit gondol, egyáltalán elviselhető ez? nem lesznek utána öngyilkosok az emberek?”¹⁴

Az alt hangra írt 30 perces utolsó tétel, amely „A búcsú” alcímet viseli, az elmúlás panteisztikus megfogalmazása ... „A drága föld kivirágzik, és tavasszal újra zöldell! Mindenütt és örökké, örökké kéklennek a messzeségek, örökké, örökké... örökké, örökké...” akár a lélekharang, konganak a szavak: ewig, ewig: örökké, örökké ... Izolda halála ez, vagy Andrej hercege: feloldódás a mindenségben. A bársonyos hangú Kathleen Ferrier, amikor 1947-ben először énekelt, képtelen volt rá, hogy kiejtse az utolsó szavakat, hangja elcsuklott, nem bírta visszatartani a könnyeit. Az előadás után riadtan kért elnézést a karmestertől, Waltertől. Ő azonban nagy csendesesen ennyit mondott: „Kisasszony, ha olyan nagy művészek volnánk, mint ön, valamennyien könnyeztünk volna.”¹⁵ Szegény Kathleen Ferrier! Öt évvel később az élettől búcsúzott maga is, amikor leukémiától gyötörtlen lemezre énekelt a „Dal a Földről”-t.

Ezt a művet hallgatva nagyon-nagyon közelinek érezzük a halált. Mahler azonban nem halt meg. Ekkor még nem. Joggal hitte, hogy kicselezte a Kaszást. Haladékot kapott a sorstól, és ezt a haladékot arra használta fel, hogy megírja a kilencediket. A szimfónia első hangjai beteg szívének akadozó dobbanásaival kezdődnek.

Gustav Mahler úgy halt meg 1911-ben, hogy már belekezdett a 10. szimfóniába ...

Zuhogott az eső és vihar tombolt, amikor temették. Szavahihető forrásból tudjuk¹⁶, hogy, amint koporsóját leengedték a sírba, napfény szűrődött át a felhőkön, és kiderült az ég ...

Nem tudta az Isten, hogy könnyek közt vagy mosolyogva fogadja megtért muzsikusat az égből.

Jegyzetek

1. Az említett felvétel 1960-ban készült, és Walter a New York-i Filharmonikusokat vezényli rajta. Közreműködik: Mildred Miller és Ernst Haefliger (cd: CBS, 1988. MYK 45 500). Walterrel, tudomásom szerint, még további öt felvétel maradt fenn a műről: az 1936. május 24-i koncert: Bécsi Filharmonikusok, Kerstin Thorborg, Charles Kullman In: Music & Arts (1992) CD-749; az 1948. január 18-i koncert: New York-i Filharmonikusok, Kathleen Ferrier, Set Svanholm in: NAXOS Historical (1999) 8.110029; az 1952-es stúdiófelvétel: Bécsi Filharmonikusok, Kathleen Ferrier, Julius Patzak in: DECCA (1984) 414-194-2; az 1953. február 22-i koncert: New York-i Filharmonikusok, Elena Nikolaide, Set Svanholm in: AS Disc (1989) AS 403; az 1960. április 16-i búcsúkoncert: New York-i Filharmonikusok, Maureen Forrester, Richard Lewis in: Music & Arts (1986) CD-206. Számomra mind a mai napig a Miller–Haefliger-féle felvétel a legkedvesebb, elsősorban Walternek „A búcsú”-ban nyújtott szívemarkolóan drámai vezénylése miatt, jóllehet a Kathleen Ferrierrel készült DECCA-felvételt tartják általában e mű etalonjának.
2. Apponyi ajánló levelét teljes terjedelemben közli: Kurt Blaukopf: Gustav Mahler. Budapest, 1973, 171–172.
3. Idézi: Kurt Blaukopf: Gustav Mahler. Budapest, 1973, 170.
4. The little drummerboy. An essay on Gustav Mahler by Leonard Bernstein. BBC, Unitel and Video Music Production. 1985.
5. L. Kurt Blaukopf: Gustav Mahler. Budapest, 1973, 252.
6. Mindkét anekdota Bruno WALTER-től származik. L. Bruno Walter: Mahler. 2. kiadás. Budapest, 1981, 24., ill. 51.
7. Kurt Blaukopf: Gustav Mahler. Budapest, 1973, 248.
8. Kurt Blaukopf: Gustav Mahler. Budapest, 1973, 124.
9. Kurt Blaukopf: Gustav Mahler. Budapest, 1973, 234.
10. Bruno Walter: Mahler. 2. kiadás. Budapest, 1981, 112.
11. Walterrel jó néhány 1. szimfónia-felvétel maradt fenn, többek között az NBC, a New York-i Filharmonikusok és a Columbia Symphony Orchestra közreműködésével. Közülük számomra a legizgalmasabbnak az NBC-vel készült 1939. április 8-i koncertfelvétel tűnik (Grammofono 2000, 1995. AB 78595). Jascha Horenstein a Bécsi Szimfonikus Zenekarral 1958-ban vette lemezre a művet (cd: Tuxedo Music, 1990. TUXCD 1048).
12. Vö. Bruno Walter: Mahler. 2. kiadás. Budapest, 1981, 97.
13. Bruno Walter: Mahler. 2. kiadás. Budapest, 1981, 31.
14. Bruno Walter: Mahler. 2. kiadás. Budapest, 1981, 58.
15. Mahler: Das Lied von der Erde. Wiener Philharmoniker, Bruno Walter Kathleen Ferrier, Julius Patzak. DECCA 1952 (1984) 414194-2 sugárlemez, kísérfüzet, 5.
16. Vö. Bruno Walter: Mahler. 2. kiadás. Budapest, 1981, 61.

REKESZ-ROMÁNCOK, FÉNY-ORGONÁK

Simon Miklós életművének margójára



SIMON KÉPZŐMŰVÉSZ
MIKLÓS

Simon Miklós 1964 óta kiállító művész. Első munkái egy nemzetközi kiállításon, Párizsban szerepeltek. Azóta Európa szinte minden országában és az Amerikai Egyesült Államokban szerepelt kollektív és egyéni tárlatokon. A Szegedi Szépművészeti Céh alapító tagja és a Mester Tanoda Alapítvány alapítója. Fő témaköre a természet és az ember által alkotott környezet.

Eros érzelmi kötődés fűzi Erdélyhez, amiről az ottani művésztelepeken készült alkotások tanúskodnak. Művészete szellemiségében, stílusában közel áll a hajdan nagy hírnagy Nagybányai Művésztelep alkotóinak törekvéséhez. Művészi pályáját 2006-ban Berki Viola-díjjal, 2006-ban, 2011-ben és 2015-ben Szeged Város Alkotói díjával ismerte el szülővárosa. 2014-ben Szegedért Emlékéremmel tüntették ki. 2011-ben a 8. Firenzei Kortársművészeti Biennálén tüzománc munkáival képviselte hazánkat.

JELENTŐSEBB KOLLEKTÍV KIÁLLÍTÁSOK

- 1961. Párizs, Balsac Galéria
- 1964-től Szegedi Téli Tárlatok
- 1985. Budapest, Dunánál című nemzetközi kiállítás
- 1993-2002. Hódmezővásárhely, Tavasz és Őszi Tárlatok
- 1994. Szeged, Móra Ferenc Múzeum Képtára „Szegedi festők” kiállítás
- 2003-2004. Budapest, Iparművészeti Múzeum, Vigadó Galéria
- 2007. Gorizia, Olaszország, Városi Galéria
- 2009-2010. Orosháza, Balatonkenese, Szeged Kép-Tér alkotócsoport tárlatával
- 2011. Olaszország, Firenze, 8. Kortársművészeti Biennálé

JELENTŐSEBB EGYÉNI KIÁLLÍTÁSOK

- 1965. Szeged, Kollektív Múterem
- 1975. Szeged, Sajtóház, Művészklub
- 1980. Budapest, Pénzügyminisztérium
- 1994. Németország, Bad Winsheim, Bad Colberg, Rothenburg o. d. T.
- 1997. Németország, Ulm, Románia- Erdély, Szováta, Gyergyószentmiklós, Arad
- 2003. Szeged, „B” Galéria, Szentes, Városi Galéria
- 2004. Budapest, Magyarok Háza
- 2006. Hódmezővásárhely Tornyai J. Múzeum, Marosvásárhely, Bernády Ház, Graz, Ganggaleria
- 2010. Budapest, Primart Galéria
- 2011. Olaszország, Firenze, Magyar Egyesület
- 2012, 2015. SZTE Őszi Kulturális Fesztivál

WEBOLDAL: ZART.HU
Telefon: +36 30/513-1201 | Email: info@zart.hu

Festőművészek büszkén hirdetik, kiben tisztelhetjük mesterüket. Egyes alkotók növendékeikben válnak igazán nagygyá. Simon Miklósnak a természet az első számú mestere. Munkáiban így hát a természet lép az őt megillető helyre.

A sors – azaz talán a természet maga rendelte így. Miklós nem tanulhatott: a kommunista rendszerre

veszélyként leselkedett, ha egy régi vágású városházi tisztviselő fia megfelelő iskoláztatást kap. Még a megcsonkult családot is erőszakkal szaggatták tovább: a két fiút, hogy kivonják őket polgári atyjuk káros hatása alól, nevelőintézetbe száműzték.

Nem valami fényes kezdet olyasvalakinek, akinek lelkében a világ megértésének és megmutatásának vá-

gya lüktet. Egyvalamit azonban alaposan megtanított a leendő művésznek. Nevezetesen azt, hogy a szépség, ez a gyakorlatias világ szemében teljességgel öncélú létminőség egyszerre áldás és átok, olyasvalami, ami örökre kisajátítja annak lelkét-tudatát, aki szemléletére és felmutatására adta a fejét.

Simon Miklós lelkét és eszmélését pedig korán magáénak követelte a természet. Ez az egyetemes és egyetempótló mester, amely Czinke Ferenc, Tóbiás György és Korga György biztatása, Hincz Gyula lényegre törő korrekciói, Végvári Lajos vagy Barcsay Jenő szabadegyetemi mesterségmorzsái mellett mindvégig a legfőbb, odaadó mesternek bizonyult. Halk szavú, háttérbe húzódó mesternek, aki kevés szóval, ám annál látványosabban jutalmazza a figyelmes tanulást.



1. ábra. Tengeri hajnal

S hogy mit tanult Simon Miklós a természettől?

Mindenekelőtt is csendet. A filozófia szemlélete szerint lelketlen létezők nagy, lélekkel teli hallgatását. A magukban-valók türelmét. Békét a Szentendrei-sziget zezgugaitól, állhatatosságot ösztövéer hegyektől, a Duna-kanyar vízpárát zizegő pirkadataitól a káprázat ezerszólamú liturgiáját. A tűnődés jóleső fényüzését ringatózó ladikoktól. Rőt levelek lobogó szimfóniájától a megmaradás büszke dacát. A végtelen bizonyosságát kedvesen alászítáló visszfényekből, meghitt részletek szíves sajdító melegségéből.

E tájábrázoló, természetelvű piktúra rendesen lírai realizmusnak mondatik. Hogy mennyi joggal, afelől nem vagyok bizonyos. Mert vessünk csak egyetlen pillantást ama nyájasnak nevezett tájéokra. Nem szertefoszló-e? Nem fenyegeti-e talán időtudatunkat percről-percre a tovatűnés, az örökre elillanás, a semmibe hullás mindünk lelkét mélységes szorongásban tartó lehetősége? Látjátok, feleim, azt a felhőbodort, amely csak most is, hogy a messzi torony fölött megképzett, májusi könnyedséggel? Soha még egyszer az évmilliárdok lepergésében nem fog ugyanígy elénk tarajozni, mint ahogy eddig sem akadt pontos hasonmása az idő vég-

telenjében. Gyökeresen tragikus felismerés, ha mélyre tekintünk a kósza fények, levegő-atmoszférák, a véletlen – vagy sorsszerű – találkozásunk pillanatában tetten ért látványelemek egyszerűségének!

És Simon Miklós rendületlenül vallatja mesterét, a természetet. Amelynek embervoltunk, önvalónk sem kívülálló szemlélője, ellenben része, amelyben a nagy egész öntudatra ébred. Az ébredés fájdmánának elviseelője és hordozója: ime az ember.

Mínhogy a kezdeti évek kettős törekvése: a pasztelles líraiságban szelíden pengő lét-áhitat és a pasztikus monolitiként láttatott emberalakok robusztus, izmos életereje egyesülne az újabb tájképekben, amelyek maguk is portrék, önarcképek! Völgy hajlatában fellobbanó fűzöld zuhatagaik, viharvörös orkánjaik sodra, a falfületeken matató kósza, puha fény bugaci kemencék zugában, lövétei házak pártája alatt, egyetlen szemvillanásnyi időre, tán épp az utolsó percben felzengő fény-orgonáik – lírai tájfestészet helyett helyesebb a drámai, mi több: a tragikus jelzőt alkalmaznunk, ha a világ festőiségétől megigézett művész nekilát, hogy a kép négyzetébe rögzítse, a vászon szövetébe hurkolja a látható világ változásában már-már megragadhatatlan, sajdítóan messze futó, szép nosztalgiáját. Esztétikája letisztult, mondhatni naív. Áhítra inti a vizuális jelenségek önértéke, a látható dolgok méltósága.



2. ábra. Los Cristianos

És habár Simon Miklós lírikus hajlamai vitán felül állnak, a szerkezetekbe rendező, geometrikus-konstruktív szemléletnek sincsenek híjával. Ez utóbbiak mutatkoznak meg már a hetvenes évek monumentális, monokróm szénrajzain – portréin és egész alakos figurális képein –, amelyeknek letisztult tömörszerűsége évtizedek elteltével is őrzi érvényességét.

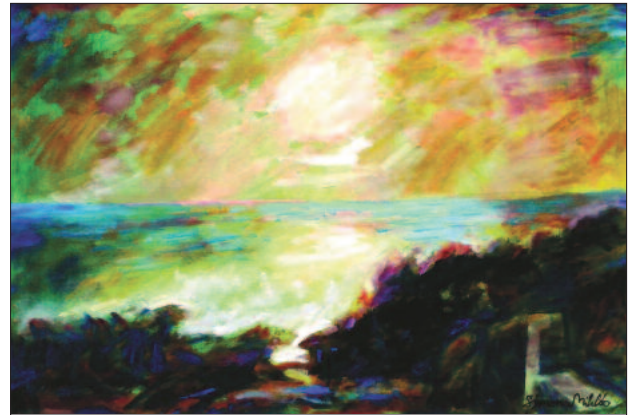
Rajzos kontúrjai, amelyeknek szigorúságát dekorativitásuk oldja, a 2000-es években festett erdélyi tájképeinek is legjava hányadát fémjelzik, kéz a kézben a



3. ábra. Erdélyi részlet

realista tájképi témákat expresszív, látványossá tevő, intenzív színhasználattal és az erőteljes, lüktető textúrákkal. Geometrikus rend és felizzó líraiság mégis a zománc hologrammszerűen sokarcú, a változást-sokértelműséget benső esztétikai elemévé tevő műfajában találkozik össze a leginkább szembeszökő: e fegyelmezett síkidomok hálójában foglalt fénytavacsok és energiacentrumok higgadt, mégis lüktetésben lévő organizmusa csakugyan románcszerűen elevenné igézi a zománc hűvös felületeit.

Fegyelmezettség és puhaság, zártság és egymásra vonatkoztatottság teszi izgalmasan sokrétűvé eme aprólékos bíbelődéssel készült, mégis monumentális hatású lemezeket: bennük egyszerre érhető tetten a gyermek játékhöz fogható belefeledkezés és a világ rendezettségét firtató intellektuális érdeklődés – világér-



4. ábra. Tengeri fények

zés és világlátás párosa tehát, e minden igazi művészetet megjellegző kettős készség. Simon Miklós visszafogott művész. Épp emiatt izgalmasak e bátor, felszabadult kezdeményező és sokszor játékos formai kísérletek, amelyekben a művész – a szigorú anyagok törvényeinek igájában és a gemoetrikus hálózat nyújtotta lehetőségek keretében – a dolgok megörökítése helyett mintegy a dolgok életrehívójaképpen, megteremtőjeként áll elébünk. A rekeszek közé ékelt, domborított intarziák mindmegannyi fosszília, a maradandóság egyegy talizmánja, a játék aranyfedezete.

Az utóbbi évek termésében mind lángolóbban lobbanak fel a fények. Virágtanulmányok szikráznak világtanulmányokká, verőfényes tengeri atmoszférák párnálnak elő csapongó, laza színszekvenciákból. A létezők létel telítődnek, hogy a láthatatlan dús áradásában, emanciójában szinte átizzik, cellulóz gyanánt, a világ. Természet mester tanítványa előtt ki-kitárul a természetfölötti.

Másodlagos közlés. Az írás a *Mértékadó* című folyóiratban jelent meg 2016. január 18-án.

Marton Árpád

Pallós Tamás

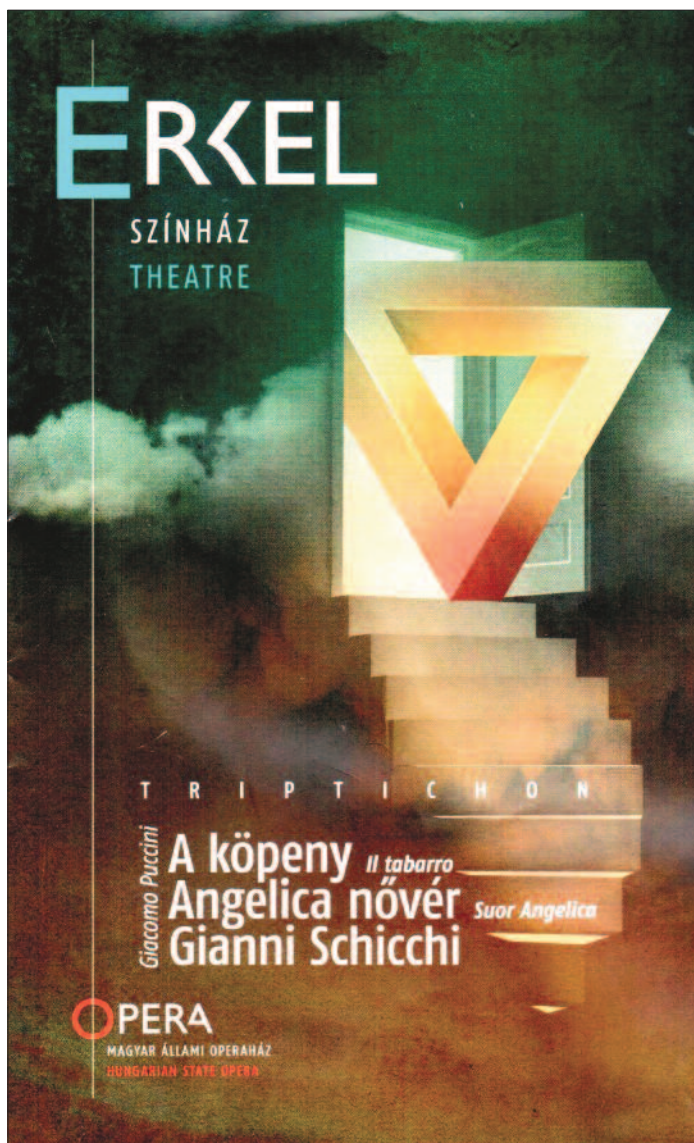
TÖRTÉNETEK AZ EMBERSZERETETRŐL

A Triptichon hallgatása közben

„Szeresd felebarátodat, mint önmagadat.” Vajon úgy szeretem, szerethetem úgy magamat, mint a felebarátomat? Akárhogyan forgatom ezt az evangéliumi mondatot (egyelőre) értelmezhetetlen számomra. Persze „önérdekünk” érvényesítését, testi, szellemi, lelki épségünk őrzését természetesnek veszem, ahogy az igényességre törekvést is... – de ez mégis más. Mert a valódi szeretet csak a másik vonatkozásban „érvényes”. A szeretet: figyelem, odafigyelés. És ez talán jobban megy. Nem, azt hiszem, az említett tételmondat meghatározása szerint nem szeretem magam. Sőt, kifejezetten bosszantanak a hibáim, nyomasztanak vétkeim, türelmetlenségeim ... Viszont erősségeimet ismerve, értékrendem szerint úgy alakítanám át az említett tételt, hogy önmagam töredékességében, tökéletlenségében azt tudom szeretni, amit Isten elképzelt rólam. Szeretem azt, ami lenni szeretnék, ahová tartok. Miért jutott mindez eszembe? Puccinit hallgatva. Nem először. Humanizmusában az érint meg legjobban, hogy realista, zenedrámáiban mégis úgy mutatja meg a test-lélek szélsőségei között vergődő személyt, ahogy Isten láthatja az embert. Részvétellel, irgalommal.

Decemberben, az Erkel Színházban mutatták be a Triptichont...

A köpeny banálisnak tűnő háromszögtörténetében az idősödő hajótulajdonos érzi, hogy nála jóval fiatalabb felesége elhidegült tőle. Tisztelőbecsüli férjét, de mindjobban távolodik. Közös gyerekük meghalt, s azóta az őket összefűző kötelék gyengül. Ahogy az egyfelvonásos többi szereplőjének, úgy az asszonynak sincsenek nagy vágyai. Kicsit élni szeretne, szabadon. Elhagyná a teherszállító bárkát, amely most épp Párizsban, a Szajna-parton horgonyoz. Szívesen kiszabadulna az úszó börtönből; letelepedne itt, az ígéretekkel teli, csillogó metropoliszban. Az ifjú rakodómunkással folytatott titkos viszonya tragédiába torkollik. Éjszaka a gyufa fellobbanó lángja nem a nő légyottra hívó jelzése, csak a kétségbeesett, gyanakvó férj gyújt rá a pipára ... A „gazda” köpenyével takarja be a megfojtott fiatalember holttestét, amikor az asszony kilép a kabinból. Békülne. Türelmetlen? Azért jön ki hízelegve, hogy férjét megnyugtassa; aztán egyedül maradván, a megbeszéltek szerint jelezhessen a rá várakozónak? Vagy éppen az ellenkezője: beletörődött a változtathatatlanba? Megértette, átértette oltalmazó-pártfogó férje feltétel nélküli odaadását, és megadva magát sorsának tényleg lemondana naiv-tisz-



ta álmairól? Ez már nem derül ki. A hirtelen felindulásból elkövetett gyilkosság valójában három „ártalmatlan áldozatot” követel ... Fe-szültséggel teli atmoszféra az örvényes, sötét folyó felett. Beszűrődő nagyvárosi fények és hangok: autóduda, vonatatógözös elnyújtott füttye; elhangolódott verkli szolgálat hamiskás tánczenét, utcai énekes dalol ... Melósok, alkalmi munkások, szemétkben guberáló nincstelen szolidáris kis világa apró örömmel, elfojtott érzelmekkel. A témakereséshez Gorkijt is olvasó Puccini hihetetlen sűrűségű me-lodrámájával mintha a késői orosz realizmus essen-ciáját vitte volna operaszínpadra.

Az Angelica nővér címszereplőjét főúri gyámjának szigora kényszerítette zárdába, miután törvénytelen gyermeke született. Mindenről lemondott; kívánságok nélkül, imádságos életében egyetlen vágya, hogy hírt kapjon kisfiáról. Hét év elteltével engesztelhetetlen nagynénje viszont csak azért látogatja meg a kolostorban, hogy aláírassa vele az öröksége elosztásáról szóló dokumentumot. Az apáca tőle tudja meg, hogy fia időközben meghalt. A rászakadt bánattól, pillanatnyi kontrollvesztéssel öngyilkosságba menekül. A (bűn)bánat megváltó erejét hangsúlyozó Puccini tudja, hogy tisztító tűz – az utolsó, a döntő percig – maga a földi lét. A csoda: Isten irgalmassága. A zárójelenet pár perce az „átlépő” haldokló lelkiállapotának három fázisa: a kétségbeesés, a méltatlanság érzésének disszonanciáit a kegyelem elfogadása, a „ráhangolódás” csöndek ekstázisa váltja fel. („O Madonna, salvami!”) Az önváddal terhelt kétkedést végleg legyűri a mindent betöltő fényözön. Aztán a szavak is elfogynak; ott már nem számítanak, értelmüket veszítik. Marad az ámuló sóhaj, a szembesülés, a színelátás örökkévalósága.

Hangjegyekkel senki sem tudta ennél megrázóbban ábrázolni a profán hétköznapiágon át-át sugárzó isteni jelenlétet, a fájdalmat, a misztikus elragadtatást, a mindent felülíró kegyelmet és a megváltást. A „beavatót” Puccini nem illusztrál, nem magyaráz. Közvetít, megmutat. Felülmúlhatatlan. *Musica sacra* – talán a legszentebb a zeneirodalomban.

A „szárnyas oltár”, a Triptichon harmadik darabja olyan, mint egy Hieronymus Bosch-kép. Zsúfolt, tragikomikus, metsző, groteszk. Abszurd, de aztán rá kell döbbenünk, hogy nem is annyira. Az anyagias „átlag” beszűkült, szánalmas érdekvilága ma is pont olyan, amilyen a megidézett Dante korában volt. Puccini többi művével ellentétben a Gianni Schicchiben első hallásra semmi sem szép – illetve alig valami. Mégis. A halottas ágy körül lebzselő, az elhunyt javaira pályázó siránkozó farizeusok között – a szerzői bizalom jeleként – azért ott küzdenek igazukért a (még) romlatlan fiatalok. A fiú családja ellenségességét legyűrve igyekszik szót emelni rangon aluli párjéért; a lány pedig furfangos atyja segítségével könyörög, hogy megvalósulhasson a vágyva várt virágvasárnapi esküvő. Gianni Schicchi egyedül a gyermeke kedvéért vállalja el a nagy átverést, amellyel végül az egész haszonleső rokonságot megleckézteti. Jóllehet Puccini realizmusa mindig magába foglalja a humort is, e gúnyos hangvétel egyedülálló az életművében. Kritikája határozott, pontos. Mégsem bántó, hiszen derűjéből kiviláglik: „érted haragszom, nem ellened”. No és Schicchi búcsúzó szavaival élve: „... ha ma este jól mulattatok – /Szegény fejemnek megbocsássatok!”

Másodlagos közlés. Az írás a *Mértékadó* című folyóiratban jelent meg 2015. december 21-én.

SZÍNTÉR

Marton Árpád jegyzetei

Ahogy a táj fest

Mert – ne tagadjuk – mindannyian táj-képek volnánk, táj-élmény, a világ pillanatnyi benyomása a folyton elomló impressziók sodrában, véletlen egybeesés a változékony képelemek játékában, fölsejlő ihlet, fölvilla-nó bizonyosság. Szívcsajdító ecsetvonás, megdermedt ténszerűség fények és tónusok örök kaleidoszkópjában. Olykor tisztai csönd. Balatoni káprázat, rónasági csoda. Erdélyi impresszió.



De a képen az egyszeri örökre ragyog föl. A sohasem-volt. Ezért Erdély. Elsüllyedt világ. Mély tárnája képzetnek és képzeltnak. Valamennyi képeleme jelentéssel gazdagon átitatott. Ósi énekszó lebeg a szentegyházi templom tornya körül, a madarasi kertalja nyikorgó deszkájával hallgatag mítoszok nyögnek föl, konokul szemez a sötétbe hullással az ablakkeret vakfehérje, vihar-feketítette völgy mélyén háztetők sikolya vérzik. Széthull a világ, békés egységévé esik széj-jel. Vibráló szín-pázmák kazlaivá oldóik, átrétegződő, logikus struktúrákká balladásul.

Míg megfest minket ráérősen a táj.

Homlokunkra a rend keresésének vágyát vési. Az értelem jegyével sebez meg a differenciálatlan, póre anyag körében. Puha meghittségek nosztalgiáival billogoz. Zöld, lila, kármin ereket hasít vonásainkba. Veszteségek okkerével barázdál. Szemgödreinkbe karcolja a fájdalmak völgyét.

Így nyer bennünk, tűnékenyekben tragikus öröklé-tet.

Tápai Színvázlat

Ha festő lehetnék, tápai festő volnék. Állvány, három-lábú szék, tubusos fakazetta mindig a nyakamban. Vá-szon, paletta a hónom alatt. Töltés zarándoka lennék. Festenék ereszalját rézsút árnyékokkal, öntetszelgőn el-terülő fénytavakat vályogfalak puha öbleiben. Túlhe-vült izzófehéret délidőben, krómsárga mézspektrumok-at. Ledér kerteket kardvirágszín nyári ruhában a na-pozóágyon. Girbegurba utcácskák kubista szegleteit. Tompaszög-kollázst iromba házvégéből, padlásdúc-ból. Konstruktivista sugárnyalábot rusztikus istenszőmmel. Fauve-os bádognakrisztusokat. Kazlakat, kemencefor-mát, asszonyos zsúpokat. Élveteg széna- és méla fű-szagot, balladás fűzuhogást. Táp volna Givernym, Montmartre-om a Költő utca, a tápai Rét meg a Bar-bizonom. Bohó füstgomolyokat pőfögő hangulatom a komp. Festenék egzaltált búzavirágot, hibbant pipa-csot, mezei fuvallatot kalászféjű élénkzöld ecsetjével, fekete mennydörgést, szittyá tűzrakások félelmetes hi-degvörösét. Hempergő égfoszlány-karikákat. Ódon te-metőt expresszív viharzínekben, fátumosan, loholó kék-vörösben, vakító világló kápolnával. Felhőket, amint juhászodnak vizek szerelmétől, vagy ha tolul bennük az indulat eget-földet rázkódtató, pogány csa-ták előőrájában. Kutasi, gyémánt forrás volna vízfesté-kem, folyamszagú temperám lila iszap. Ecsetem már-tanám magmavörös, izzó napkorongba, bronzsín zú-gásba, ahogy a két folyó nyeldekli egymást szerelmes, vad mohón, mártanám csobogásba, mondván alkonyszivajba, amidőn elsüllyed a víz higgadt, hűvöskék, rezzenetlen tükrében a búcsúzó nappal a Város alatt.



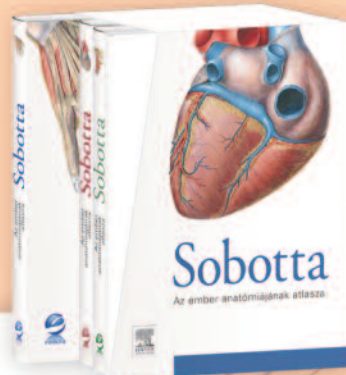


A tisztító tűz

A keresztény szellemiség úgy tartja: a tűz megtisztít. A misztikusok nyelvén: a tűz salaktalanító táplálkozás egymással, önmagunkkal az isteniben. Barkos Bea és Simon Miklós közös éveinek természetét az teszi igazán értékessé, hogy két alkotó ember felelős párbeszéde hitelesíti. Hogy tiszta és kendőzetlen lenyomata egy közös igazságkeresésnek. Átizzásnak, felszíkrazásnak, nyugodt, melegséget adó együtt-elégésnek. Az alkotás ugyanis – inkább, mint bárminő filozófiai levezetés – szabadság-bizonyíték. A létvállalás bátor aktusa. S a művészet akkor igaz, ha a szabadság végső fokáig izzik, ha tűzben égett. Mert – ahogy Viktor E. Frankl tanít – az ember csakis szabadságát aktualizáló módon válhat végleges és egyetlen önmagává. És a legmagasabb rendű szabadság-tett az alkotó ember, a művész teremtő munkája. Nem feledtetve, hogy – ugyancsak Frankl szerint – a végső értelem nem más, mint a szenvedés vállalása. Ahol a művész és a misztikus tapasztalata egybeér. E művész- és emberpáros életében is ezt szemlélhetjük. Tartalmas és minden lobbanással szebb tűzben – égni.

Másodlagos közlés. Az írás *A Szív* című folyóirat 2015. július-augusztusi számában jelent meg.

a Medicina Könyvkiadó
kínálatából



I-III. kötet ára: 42.000 Ft

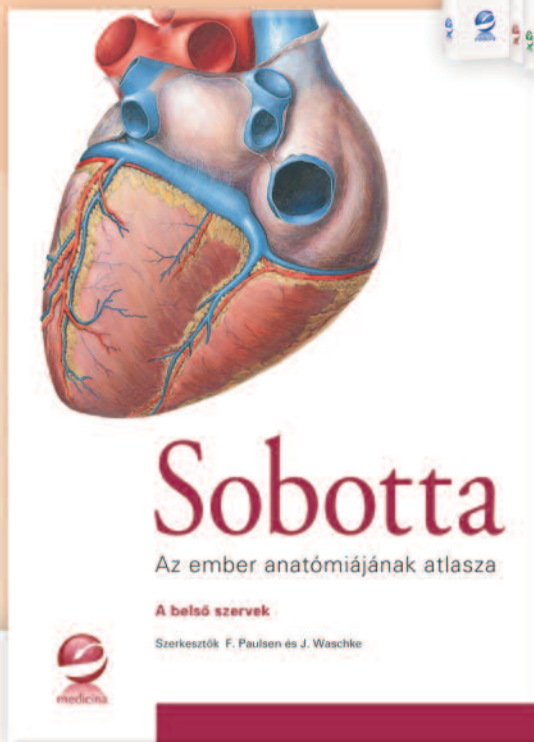


Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

Általános anatómia és a mozgás szervrendszere

Szerkesztők F. Paulsen és J. Waschke

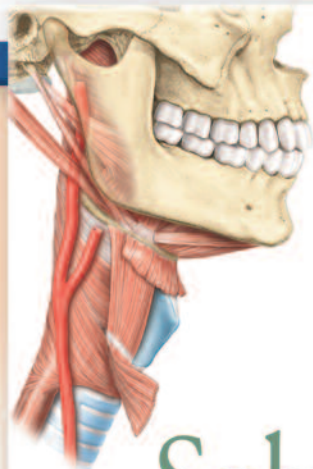


Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

A belső szervek

Szerkesztők F. Paulsen és J. Waschke

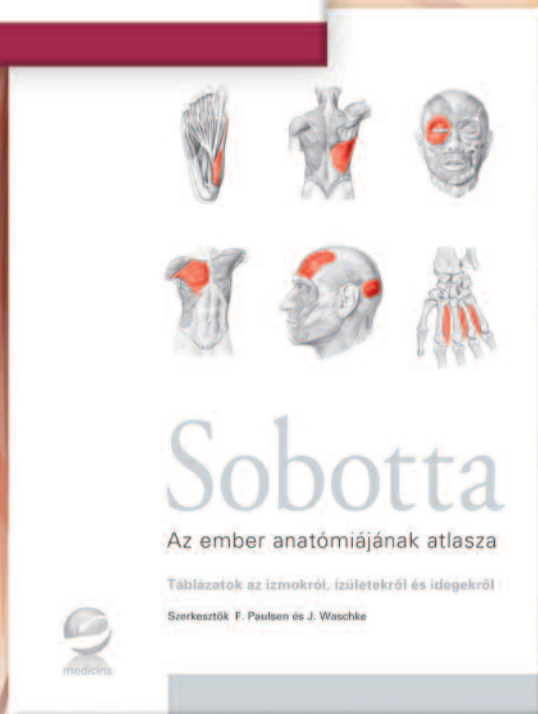


Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

A fej, a nyak és az idegrendszer anatómiája

Szerkesztők F. Paulsen és J. Waschke



Sobotta

Az ember anatómiájának atlasza

Táblázatok az izmokról, ízületekről és idegekről

Szerkesztők F. Paulsen és J. Waschke



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

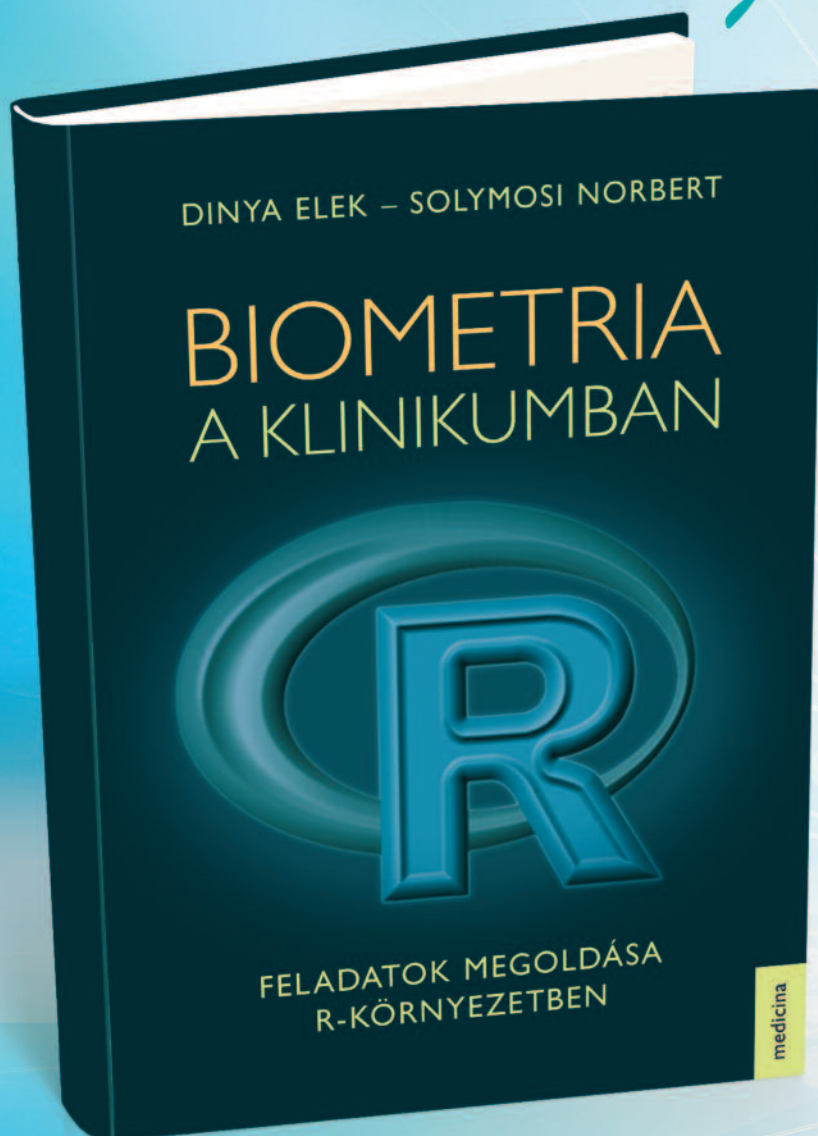
1072 Budapest, Rákóczi út 16.

tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a honlapunkon
www.medicina-kiado.hu
valamint márkaboltjainkban

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

újdonsága



Az R-nyelv statisztikai elemzések, adatfeldolgozások és adatok grafikus ábrázolására létrehozott programnyelv. Az R-nyelv töretlenül fejlődik, egyre nő jelentősége a statisztikai elemzésekben, az orvostudomány területén is egyre több magas impaktfaktorú folyóiratban ennek a programcsomagnak az alkalmazásával végzik el az adatok analízisét a szerzők.

A könyv hiánypótló a hazai biostatisztikai alkalmazásokban, mert magyarul eddig nem jelent meg hasonló témájú könyv, amely az R klinikai alkalmazására fókuszált.

Ára: 3900 Ft

Terjedelme: 324 oldal

Mérete: 142 x 197 mm



Keresse könyveinket a honlapunkon www.medicina-kiado.hu valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618

1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931

4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720

6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418