70

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXX. ÉVFOLYAM

5/2017

szitagliptin/metformin-hidroklorid

Velmetia®

Ha a metformin önmagában nem elég

Erőteljes HbA_{1c} csökkentés 2-es típusú diabéteszben, ha metforminnal nem érhető el a HbA_{1c}<7% célérték[1,2]

Rövidített alkalmazási előírás Velmetia® 50 mg/1000 mg filmtabletta 56x

ATC kód: A10BD07 **Minőségi és mennyiségi összetétel:** 50 mg szitagliptinnek megfelelő szitagliptin-foszfát-monohidrát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként. **Terápiás javallatok:** Glikémiás kontroll javítására 2-es típusú diabeteses betegeknek, akiknél a diéta és testmozgás mellett adott, maximálisan tolerálható adagú metformin nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt vagy akiket már szitagliptin és metformin (M) kombinációjával kezelnek. Szulfonilureával (SU) kombinációban (hármas kombinációs terápiaként) olyan betegek számára, akiknél M+SU maximálisan tolerálható adagja nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt. PPARγ-agonistával (pl. tiazolidindionnal) hármas kombinációban olyan betegek számára, akiknél M+PPARγ-agonista maximálisan tolerálható adagja nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt. A Velmetia ezen kívül diéta és testmozgás mellett a glikémiás kontroll javítására javallott inzulinnal kombinációban adva (hármas kombinációs terápia), olyan betegek számára, akiknél az inzulin állandó dózisa és a metformin önmagában nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. **Adagolás és alkalmazás:** Egyéni, általában 2×1 tabletta étkezés közben (A szitagliptin max. napi dózisa napi 100 mg.). SU-val való kombinációt esetén hipoglikémia veszélye miatt a SU dózisának, inzulinnal való kombináció esetén az inzulin adagjának csökkentése jöhet szóba. Minden betegnek folytatnia kell az egyenletes napi szénhidrátbevitellel járó diétáját, túlsúlyosaknak a csökkentett energiabevitellel járó diétájukat is. Különleges betegcsoportok: Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagot nem szükséges módosítani. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén az alkalmazási előírás 4.2 pontjában szereplő táblázat szerint adható. Súlyos vesekárosodásban nem alkalmazható. Időskor: Az életkor előrehaladtával kínálterkintően kell alkalmazni. Gyermek és serdülők: biztonságosságát és hatásosságát úgyszólttter és 18 évnél fiatalabb életkor között gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység, akut metabolikus acidózis bármely formája (laktátacidózis, diabéteszes ketoacidózis), diabéteszes kómát megelőző állapot, súlyos veseelégtelenség (GFR<30 ml/perc), a vesefunkciót befolyásoló olyan akut állapotok, mint a hiszkadás, súlyos fertőzés, sokk és jódtartalmú kontrasztanyag intravaszkuláris alkalmazása, olyan akut vagy krónikus betegség, mely szövet-hypoxiát okozhat (pl. szív-vagy légzészelállás, nemrég lezajlott myocardialis infarktus, sokk), májkárosodás, akut alkoholos intoxikáció, alkoholizmus, szoptatás. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**: *Acut pancreatitis* gyanúja esetén a Velmetia és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. *Laktátacidózis kialakulásának gyanúja* esetén a Velmetia alkalmazását abba kell hagyni. Veseműködés: a GFR értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell. *Túlérzékenységi reakció* gyanúja esetén (anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát) a Velmetia szedését abba kell hagyni. A Velmetia szedését a betervezett és általános, spinális vagy epidurális érzéstelenítésben végzett műtétek előtt 48 órával abba kell hagyni, és nem szabad újra kezdeni a műtétet követő 48 órán belül, illetve addig, míg a vesefunkció vizsgálati eredménye normális értéket nem mutatott. A radiológiai vizsgálatok során használt *jódtartalmú kontrasztanyagok* intravaszkuláris alkalmazása vesekárosodáshoz vezethet. A Velmetia szedését ezért a vizsgálat ideje előtt vagy alatt abba kell hagyni, és nem szabad újra kezdeni a tesztet követő 48 órán belül, illetve addig, míg a vesefunkció vizsgálati eredménye normális értéket nem mutatott. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A *metformin* miatt akut alkoholos intoxikáció esetén a tejsavas acidózis kockázata megnő. Az alkohol és alkoholtartalmú gyógyszerek fogyasztása kerülendő. Renális tubuláris szekréció útján kiválasztódó kationos ágensek (pl. cimetidin) együttes alkalmazása esetén fontolóra kell venni a glikémiás kontroll szigorú monitorozását, az ajánlott adagolás keretein belüli dózismódosítást és a diabétesz-kezelés megváltoztatását. A szisztémásan és helyileg alkalmazott glükokortikoidok, a béta-2 agonisták és a vízhajtók intrinsic hiperglikémiás aktivitással rendelkeznek. A betegeket tájékoztatni kell erről, és vércukorszintjüket gyakrabban kell monitorozni. Az ACE-gátlók csökkenthetik a vércukorszintet. *Szitagliptin*: Erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját, azonban ezt klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, gliburid, szimvasztatin, rozigitazon, warfarin, vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját. A digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell. **Termékenység, terhesség és szoptatás**: Terhesség alatt nem alkalmazható. Ha a beteg teherbe kíván esni, vagy teherbe esik, a Velmetia szedését abba kell hagyni és minél előbb meg kell kezdeni az inzulin-kezelést. Nem javallt szoptató nőknél. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Szitagliptin és metformin: *Gyakori*: hypoglykaemia, hányinger, felfúvódás, hányás. Más antidiabetikumokkal együtt adott szitagliptin és metformin kombinációja: *Nagyon gyakori*: hypoglykaemia (SU, inzulin). *Gyakori*: székrekedés (SU), perifériás oedema (PIO). *Nem gyakori*: fejfájás, szájszárazság (inzulin). *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat*: A szitagliptint kapó betegeknél felléptő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), az adagolásra és alkalmazásra (4.2), ill. a figyelmeztetésekre (4.4).

www.ema.europa.eu EU Tk: EU/1/08/456/010
A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 16. 09/06/2017 Velmetia-EMEA/H/C/000862-WS1130/G
Szöveg ellenőrzés: 2017.08.04.

Árinformáció: Velmetia® 50/1000 mg filmtabletta 56x: Fogy. Ár: 11 205 Ft; Eü. emelt tám: 7 789 Ft (Eü 70% 1. pont); Eü. emelt tér. díj: 3 416 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelhetőségével kapcsolatos információkért forduljon orvosi/tagató kollégájukhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

A Velmetia® a Merck& CO., INC., Kenilworth, NJ., USA bejegyzett védjegye.
Copyright © Merck & CO., INC., Kenilworth, N.J., USA 2016. Minden jog fenntartva.

A korcsolyázók nem 2-es típusú diabéteszesek, és nem szednek Xelevia-t ill. Velmetia-t



Hatékony, innovatív terápia a 2-es típusú diabétesz kezelésében[3]

αβ szitagliptin XeleVia®
Segítség a glikémiás egyensúly elérésében

Rövidített alkalmazási előírás Xelevia® 100 mg filmtablettta 28x

ATC kód: A10BH01 **Hatóanyaga:** 100 mg szitagliptin (foszfát-monohidrát formájában) tablettánként. **Terápiás javallatok:** *monoterápiában*: ha a diéta és a testmozgás önmagában történő alkalmazása mellett a kontroll nem megfelelő, és metformin (MET) ellenjavallt vagy intolerancia miatt nem alkalmazható; *kettős orális terápiában*: MET-nal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül MET alkalmazva a glikémiás kontroll nem megfelelő vagy szulfonilurea (SU) kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a SU nem biztosít megfelelő vércukorszint beállítást, és a MET kontraindikáció vagy intolerancia miatt nem alkalmazható vagy PPARγ-agonistával (pl. tiazolidindion), ha a PPARγ-agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPARγ-agonista nem biztosít megfelelő vércukorszint beállítást; *hármas orális terápiában*: SU-val és MET-nal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két szerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő vércukorszint beállítást vagy PPARγ agonistával és MET-nal kombinációban adva, amennyiben a PPARγ agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás, valamint ezeket a szereket tartalmazó kettős terápia mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő; *inzulinnal kombinálva* (MET-nal vagy anélkül) ha a diéta és testmozgás, és az inzulin állandó dózisa mellett a glikémiás kontroll nem megfelelő. **Adagolás és alkalmazás:** 1×100 mg tabl. SU-val vagy inzulinnal való kombináció esetén hipoglikémia veszélye miatt a SU ill. az inzulin dózisának csökkentése jöhet szóba. Különleges betegcsoportok: Az enyhe vesekárosodásban dózismódosítása nincs szükség. Közepesen súlyos vesekárosodásban adagja naponta egyszer 50 mg. Súlyos vesekárosodásban, illetve hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) adagja naponta egyszer 25 mg. A vesefunkciós értékek rendszeres vizsgálata javasolt. Enyhe vagy közepesen súlyos *májkárosodásban* a dózis módosítására nincs szükség. Súlyos májkárosodásban nem vizsgálták. *Időskor*: A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség. *Gyermekek és serdülők*: Nincsenek rendelkezésre álló adatok. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 4.8 pont). **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** *Acut pancreatitis* gyanúja esetén a Xelevia és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. *Túlérzékenységi reakció* gyanúja esetén (anafilaxia, angioödéma és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát) a Xelevia szedését abba kell hagyni. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Erős CYP3A4-inhibitorok (pl.: ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját, de ezt klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Klinikai vizsgálatokban a szitagliptin nem változtatta meg jelentősen a metformin, gliburid, szimvasztatin, rozigitazon, warfarin, vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját. Xelevia adásakor a digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket monitorozni kell. **Termékenység, terhesség és szoptatás**: Alkalmazása nem javallt terhesség, és szoptatás alatt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások**: Szitagliptin monoterápia: ≥5% felső légúti fertőzés és nasopharingitis. 5%–>0,5% osteoarthritis és végtagfájdalom. Szitagliptin és más antidiabetikumok: *Nagyon gyakori*: hypoglykaemia (SU+MET). *Gyakori*: influenza (inzulin± MET), hányinger, hányás (MET), flatulencia (MET, PIO), székrekedés (SU+MET), perifériás oedema (PIO, PIO±MET). *Nem gyakori*: alvászékonyság, hasmenés (MET), szájszárazság (inzulin±MET). *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat*: A szitagliptint kapó betegeknél felléptő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), az adagolásra és alkalmazásra (4.2), ill. a figyelmeztetésekre (4.4).

www.ema.europa.eu EU Tk: EU/1/07/382/014
A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 21. 09/06/2017 Xelevia-EMEA/H/C/000762-WS/1141
Szöveg ellenőrzés: 2017.08.07.

Árinformáció: Xelevia® 100 mg filmtabletta 28x: Fogy. ár: 10 493 Ft; Eü. emelt tám (Eü 70% 1. pont): 7 345 Ft; Eü. emelt tér. díj: 3 148 Ft

Referencia: 1. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Diabetes Care 2006;29:2638-2643. **2.** VELMETIA (sitagliptin + metformin, MSD) alkalmazási előírás (www.ema.europa.eu). **3.** XELEVIA (sitagliptin+metformin, MSD) alkalmazási előírás (www.ema.europa.eu)

Termékeink árváltozásával és rendelhetőségével kapcsolatos információkért forduljon orvosi/tagató kollégájukhoz, illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

A Xelevia® a Merck& Co., INC., Kenilworth, NJ., USA bejegyzett védjegye.
Copyright © Merck & CO., INC., Kenilworth, N.J., USA 2016. Minden jog fenntartva.

További információ: Egis Gyógyszergyár Zrt. Belföldi marketing főosztály 1134 Budapest, Lehel u. 15.,
tel.: 803-22-22, fax: 803-24-59, e-mail: marketing@egis.hu honlap: www.egis.hu
Lezárás dátuma: 2017.09.06.

XEL/VEM180

MB MAGYAR BRANDS 2016

EGIS

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. KEMPLER PÉTER
DR. HORVÁTH VIKTOR JÓZSEF **229** SITAGLIPTIN A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KEZELÉSÉBEN: TÍZ ÉV TAPASZTALATAI

DR. CZAKÓ LÁSZLÓ **234** A HEVENY HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS KEZELÉSE: A KLINIKAI GYAKORLAT TÉVEDÉSEI

DR. VINCZE ÁRON **242** NEUROENDOKRIN DAGANATOK: AMIT A GASZTROENTEROLÓGUSNAK TUDNI ÉRDEMES

DR. BORBÉLY ÉVA
DR. HELYES ZSUZSANNA **247** AZ ÍZÜLETI GYULLADÁS KORUNK NÉPBETEGSÉGE: MÚLT, JELEN ÉS JÖVŐBELI TERÁPIÁS PERSPEKTÍVÁK

DR. EGGENHOFER JUDIT **260** MAGISZTRÁLIS GYÓGYSZEREK – BETEGRE SZABOTT GYÓGYSZERRENDELÉS

MŰVÉSZET

DR. TULASSAY ZSOLT (SZERK.) **264** A CSEND HANGJA – SZÉPSÉG ÉS HARMÓNIA. ARDEY EDINA MŰVÉSZETE

BODNÁR DÁNIEL **272** JÉZUS REMÉNYT NYÚJT MINDEN EMBERNEK. 350 ÉVVEL EZELŐTT JELENT MEG AZ ELVESZETT PARADICSOM

DR. KRUTSAY MIKLÓS **276** PÁPAI SÍREMLÉKEK RÓMÁBAN

A címlapon *Ardey Edina A csend hangja* c. képe látható (olaj/vászon, 100 × 120 cm, magángyűjtemény)

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztatás 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 időszerű, 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, *könyvismertetéseket* és *szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscipts 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 előadáskivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kéziratot 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 – készülhet 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 szakkifejezések 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,** fonetikusan javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (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 elektronikus formában (Word) kérjük (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu). A szövegbe ne illesszenek ábrát, táblázatot, csak azok hivatkozásait.

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

A táblázatokat külön fájlban, címmel ellátva, szerkeszthető (Word, és nem kép) formában kérjük. Az ábrákat – aláírással ellátva – ugyancsak külön fájlban mellékeljék.

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 helyezve 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 kitakarás szükséges.

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 vezetékneve szerint ábécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb 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.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Borbély Éva

Általános orvos, a PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet adjunktusa. PhD-fokozatát 2015-ben szerezte. Fő kutatási területe a szenzoros-immun-vaszkuláris interakciók és neuropeptidek (hemokinin-1, szomatosztatin) szerepének vizsgálata a krónikus fájdalom (ízületi gyulladás, neuropathia) és a szorongás, depresszió modelljeiben.

Dr. Czakó László

1990-ben a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen orvosi diplomát, 1999-ben a József Attila Tudományegyetemen egészségügyi közgazdasági és menedzser szakokleveles orvos diplomát szerzett summa cum laude minősítésekkel. Végzése óta a Szegedi Orvostudományi Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg mint egyetemi tanár. 1995-ben belgyógyászati, 1998-ban gasztroenterológiai, 2006-ban diabetológiai szakvizsgát tett. 1999-ben védte meg PhD-disszertációját, 2005-ben habilitált a Szegedi Tudományegyetemen, 2014-ben lett akadémiai doktor (DSc). A Magyar Tudományos Akadémia Bólyai János és Békésy György, az Országos Tudományos Kutatási Alap, a Matsumae Foundation és a Japanese Council for Medical Training posztdoktori ösztöndíjasa volt, számos endoszkópos centrumban (Barcelona, Bécs, Hamburg, Tokió, Amszterdam) járt rövidebb, hosszabb szakmai tanulmányúton. Több nemzetközi folyóirat szerkesztőbizottsági tagja, illetve főszerkesztő helyettese. 120 teljes közlemény (független idézettség: 1260, Hirsch-index: 22), 15 könyvfejezet jellemzi tudományos munkásságát. Magyar Imre-, Markusovszky Lajos-, LAM- és „Pro optimo merito in pancreatico-oncologia" díjjal, valamint Bólyai János-emléklappal tüntették ki. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és az European Group for En-doscopic Ultrasonography vezetőségi tagja. Fő érdeklődési területe a pancreatobiliaris betegségek, diagnosztikus és terápiás endoszkópia, ERCP, EUH, pancreatogen diabetes, gastrointestinalis tumorok.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMEA) ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Kempler Péter

A Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika egyetemi tanára, az MTA doktora. Klinikai érdeklődési területe a cukorbetegség, kutatási területe a neuropathia. A Magyar Diabetes Társaság elnöke, az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja (NEURODIAB), a Közép-európai Diabetes Társaság és az ADIT (Advances in Diabetes and Insulin Therapy) vezetőségi tagja. A Semmelweis Egyetem Diabetológiai Licenc Grémium elnöke. Egyéb elismerések mellett a Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Nevelője, a Mestertanár Aranyérem kitüntetettje.

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. Czakó László
Dr. Dank Magdolna
Dr. Domján Gyula
Dr. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Hunyady Béla
Dr. Járay Zoltán
Dr. Karádi István
Dr. Kempler Péter
Dr. Masszi Tamás
Dr. Patai Árpád
Dr. Poór Gyula
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Szekanecz Zoltán
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann István

International Editorial Board
Fabio Farinati (Padua)
Gergely István (Marosvásárhely)
Günther Krejs (Graz)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Harthmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslav Regula (Varsó)
Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:
Szerkesztőség / Editorial Office:
Magyar Belorvosi Archivum
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
Mega-Galaxis Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.
A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.
Megjelenik kéthavonta.
A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2017
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írásos és képi anyag közlési joga
a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

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

Dr. Vincze Áron

1988-ban szerzett orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. A végzést követően Pécsett az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán kezdett el dolgozni. 1993-ban belgyógyászati, 1998-ban gasztroenterológiai szakképesítést szerzett. 1998-ban védte meg „A gasztroduodenális mukóza károsodás és regeneráció vizsgálata állatkísérletes modellekben: A defenzív oldal jelentősége" című PhD-disszertációját. 2009-ben habilitált a Pécsi Tudományegyetemen. 1994-től 2,5 évet töltött az Egyesült Államokban (Boston, MA és Long Beach, CA) kutatói ösztöndíjasként, ahol az emésztőrendszer fekélyeinek gyógyulási mechanizmusait kutatta. 2003-tól 4,5 évig az Egyesült Arab Emírségek legnagyobb állami kórházában (Tawam Hospital) dolgozott gasztroenterológus konzultánsként. 2008-tól egyetemi docens, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján a Gasztroenterológiai Osztály és Munkacsoport vezetője. 2015-től az I. Sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Tanszékének vezetője. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) vezetőségének tagja 2008-tól, az elnökség tagja és gazdasági titkár 2016-tól. A Szakmai Kollégium Gasztroenterológiai és Hepatológiai Tanácsának tagja 2011-től. Az MGT Endoszkópos Szekció vezetőségének tagja és a szekció titkára 2012-től, a szekció leendő elnöke 2016-tól. A PTE Általános Orvostudományi Kar gasztroenterológiai grémium vezetője, a Szak- és Továbbképzési Bizottság elnöke. Főbb érdeklődési területei a terápiás endoszkópia, a gyulladásos bélbetegségek és a májbetegségek.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2017/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Altorjay István: A táplálkozás és a carcionogenesis összefüggései

Herszényi László: A bizmut szerepe a Helicobacter pylori fertőzés eradicatiójában

Forgács Attila: Ételfóbiák

Műzes Györgyi: Szisztémás kórképekhez társuló arthritis

Büki Béla: A szédülés belgyógyászati vonatkozásai

Masszi Tamás: Központi idegrendszeri érintettség myelomában: áttekintés 13 eset tükrében

Tulassay Zsolt (szerk.): A festő, akinek a neve Gyémánt

SITAGLIPTIN A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KEZELÉSÉBEN: TÍZ ÉV TAPASZTALATAI

Dr. Kempler Péter, Dr. Horváth Viktor József

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

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A DPP-4-gátló készítmények antidiabetikus hatása vércukorfüggő, így érdemben e készítmények nem emelik a hypoglykaemiák számát. Testsúlysemlegesek, kiválóan tolerálhatók, mellékhatásspektrumuk nem különbözik a placebóétól, így alkalmazásuk során nincs szükség dózistitrálásra. Metforminnal kombinálva antidiabetikus hatásuk szinergista módon érvényesül. A kardiovaszkuláris történések rosiglitazon adása mellett észlelt gyakoribb előfordulása új szempontot jelentett az antidiabetikumok biztonságos alkalmazásának megítélésében, egymás után váltak ismertté a kardiovaszkuláris biztonsági vizsgálatok eredményei. Ezek alapján teljes körű kardiovaszkuláris biztonság a DPP-4-gátlók közül csak a sitagliptin esetében volt igazolható. Hazánkban a sitagliptin a leggyakrabban alkalmazott DPP-4-gátló készítmény, amelynek széles körben elterjedt használata a rendelkezésre álló adatok alapján is indokoltnak tűnik.***

Kulcsszavak: ***2-es típusú diabetes mellitus, DPP-4-gátlók, sitagliptin, kardiovaszkuláris biztonság***

Kempler P, Horváth VJ: THE ROLE OF SITAGLIPTIN IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: TEN YEARS OF EXPERIENCE

SUMMARY: ***The glucose-lowering effect of DPP-4 inhibitors depends on blood glucose level, consequently these drugs do not induce hypoglycemia. They have neutral effect on body weight, are characterized by high tolerability and a placebo-like side effect profile, therefore dose titration is not required. Their combination of DPP-4 inhibitors with metformin exerts a synergistic glycemic effect. The cardiovascular side effects of rosiglitazone revealed the importance of cardiovascular safety of antidiabetic drugs. According to the results of recently published trials on cardiovascular safety, among the DPP-4 inhibitors, only sitagliptin proved to be maximally safe. Sitagliptin is the most widely used DPP-4 inhibitor even in Hungary.***

Keywords: ***type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, sitagliptin, cardiovascular safety***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *229–233.*

Az endothel felszínén szinte mindenütt megtalálható a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) nevű szerin-proteináz enzim. Elsődleges feladata a vércukorszint-csökkentő endogén inzulinszekretagóg hormonok, az inkretinek hatásának felfüggesztése. Inkretinhatáson azt értjük, hogy a szájon át fogyasztott szénhidrát a parenteralisan alkalmazott szénhidráthoz képest lényegesen magasabb inzulintermelést indukál. A postprandialis inzulinszekréció 60%-áért az inkretinhatás felelős, ugyanakkor ismert, hogy 2-es típusú cukorbetegekben károsodott. Élettani körülmények között a legnagyobb mennyiségben termelődő inkretin, a glukagonszerű-peptid-1 (GLP-1), szénhidrát-anyagcserére gyakorolt kedvező hatásai nem érvényesülhetnek, mert a termelődött GLP-1-et a DPP-4 enzim percek alatt elbontja. A DPP-4 enzim 1967-ben történt felfedezését követően komoly erőfeszítések történtek annak érdekében, hogy hatásának szelektív felfüggesztésével az emelkedett vércukorértékeket hatékonyan csökkenteni lehessen.[17] A vizsgálatokat az 1990-es évek közepén siker koronázta, és ezzel megnyílt az út ahhoz, hogy egy teljesen új típusú hatásmehanizmussal rendelkező gyógyszercsoport, a „gliptinek” csoportja az antidiabetikus terápia részévé váljon.

Az új gyógyszercsoport kifejlesztését több tényező sürgette. Egyrészt a mai napig alapterápiának tekinthető metformin mellett akkoriban szájon át alkalmazható antidiabetikumként csak a szulfonilureák voltak elérhetőek, ugyanakkor a szulfonilureák adása mellékhatásokkal jár együtt, amelyek közül a legjelentősebbeknek a testsúly növekedése és a hypoglykaemia tekinthető. Emellett az ugyancsak az 1990-es években kifejlesztett tiazolidindionok („glitazonok”) alkalmazásakor kezdetektől fogva fokozott óvatosságot javasoltak a gyógy-

Rövidítések: DPP-4-gátló: dipeptidil-peptidáz-4-gátló; EMA: European Medicines Agency (Európai Gyógyszerfelügyeleti Hatóság); FDA: Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság); GLP-1: glucagon-like peptid 1; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

szercsoport folyadék-visszatartó, illetve a rosiglitazon LDL-koleszterin-szintet emelő hatása miatt. Ezek a mellékhatások a későbbiekben olyannyira jelentősnek bizonyultak, hogy Nissen metaanalízisének[15] megjelenését követően az Európai Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (European Medicines Agency, EMA) a rosiglitazon alkalmazását Európában felfüggesztette, míg az Egyesült Államokban a Food and Drug Administration (FDA) jelentős mértékben korlátozta. További következmény, hogy alapvetően a rosiglitazonnal kapcsolatban szerzett tapasztalatuk alapján az FDA 2008-ban minden, az USA-ban forgalmazni kívánt antidiabetikum esetében hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok elvégzését rendelte el. E korlátozások napjainkban is érvényesek, jóllehet, a rosiglitazon kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatban kedvezőbb adatok is napvilágot láttak.[9]

A DPP-4-gátlók a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében

A fentiekben összefoglaltak alapján logikus módon előtérbe kerültek azok az antidiabetikumok, amelyek kardiovaszkuláris szempontból biztonságosak, ugyanakkor mégis hatékonyan képesek csökkenteni a vércukorszintet. A 2000-es évek közepéig a DPP-4 enzim szelektív gátlására farmakológiai szempontból két csoportba sorolható molekulákat sikerült kifejleszteni. Az egyik csoport tagjai, az ún „substrate-like inhibitorok" az enzim aktív csoportjához kovalens úton kötődnek (ilyen a vildagliptin és a saxagliptin), míg a másik csoport tagjai, a „non-substrate-like inhibitorok", gyengébben kötődnek az enzim aktív centrumához. Ezen csoport egyik képviselője a sitagliptin, amelynek alkalmazását a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére az FDA 2006 októberében hagyta jóvá, elsőként a DPP-4-gátlók sorában.

A sitagliptin vércukorfüggő hatása alapján alacsony vércukorértékek mellett történő alkalmazásakor sem alakul ki hypoglykaemia, ugyanakkor magasabb vércukorértékek esetén jelentősebb mértékű a vércukorcsökkentő hatás. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban a sitagliptint a metforminterápia kiegészítéseként, második készítményként alkalmazzuk, ez esetben átlagosan 0,5–1% körüli HbA_{1c}-érték-csökkenés érhető el adásával.[16] A DPP-4-gátlók kedvező glykaemiás hatásához hozzájárul a glukagon elválasztásának gátlása is. Ezek mellett leírták a béta-sejteket megőrző, protektív hatását is.[4] A sitagliptin fontos előnyös tulajdonsága, hogy a többi DPP-4-gátló készítményhez hasonlóan tabletta formájában alkalmazható, ami hatásmódjából adódóan a szervezet saját, fiziológiás GLP-1 hatását tudja érvényre juttatni.

A metformin és a DPP-4-gátlók együttes adása: a szinergista antidiabetikum-kombináció

Kiegészítő hatásmechanizmusukból adódóan már a DPP-4-gátló készítmények megjelenésétől fogva észszerű kombinációnak látszott e szerek metforminnal történő együttes adása. Ennek egyértelmű gazdasági hasznán és a betegek együttműködésére gyakorolt előnyein kívül farmakológiai okai is vannak. A metformin fő hatásként az inzulinrezisztenciát csökkenti, míg a gliptinek alapvetően az inzulinszekréciót fokozzák. Ez a körülmény azonban csak additív előnyt jelentene. Ugyanakkor a metformin saját GLP-1-szintet növelő hatással is rendelkezik, ez a hatás azonban a DPP-4 enzim működése következtében nem érvényesülhet. Ha a metformint és a DPP-4-gátlót együtt adjuk, akkor a DPP-4-gátlás következtében érvényesül a metformin GLP-szekréciót stimuláló hatása, így a metformin szénhidrát-anyagcserére kifejtett előnyös hatása tovább fokozódik. Ennek következtében a két szer együttes adásakor szinergista vércukorcsökkentő hatás jön létre, amint azt a sitagliptin alkalmazása során jól dokumentálták.[23] Ellentétben a szulfonilureák testtömegnövelő hatásával, a metforminkezeléshez hasonlóan a DPP-4-gátlókezelés általában semleges a testtömegre, egyes betegekben kisfokú testtömegcsökkenés is megfigyelhető.[14]

A sitagliptin metforminnal történő együttes alkalmazása során a két gyógyszer szinergista módon javítja a szénhidrát-anyagcserét, miközben a testtömeg nem növekszik, illetve érdemben a hypoglykaemiák gyakorisága sem változik.

A sitagliptin adása mellett ritkábban szükséges inzulinkezelés bevezetése

A szulfonilureák hatékonysága a diabetes fennállásának időtartamával párhuzamosan csökken; ez a hatékonyságcsökkenés a metforminhoz és a rosiglizatonhoz képest egyaránt jelentősebb mértékű.[12] A szulfonilurea-kezelésben részesülő betegek jellemzően hamarabb igényelnek inzulinbeállítást, mint a metforminnal kezelt betegek.[3]

Inzucchi és mtsai hétéves követéses vizsgálat során az inzulinkezelés bevezetésének szükségességét értékelték metforminnal kombinált sitagliptin- vagy metforminnal kombinált szulfonilurea-kezelésben részesülő betegekben.[11] A szulfanilurea + metformin kezelésben részesülő betegek száma 14 425 volt, e betegek 31,4%-ában volt szükség inzulinkezelés bevezetésére. A sitagliptin + metformin kezelésben részesülők száma 6104 volt. E betegek 26,6%-a szorult inzulinra a követés során. Az inzulinterápia megkezdésének valószínűsége szignifikáns mértékben ($p = 0,0034$) kisebb volt a sitagliptin + metforminnal kezeltek körében, mint a szulfonilureát tartalmazó kezelésben részesülő betegek esetében.[11] Összeségében tehát a sitagliptin alkalmazásával az inzulinkezelés bevezetése késleltethető. Ez a hatás a DPP-4-gátlók csoportján belül a sitagliptinszedéssel kapcsolatban nyert igazolást.

A DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságossága

A vércukorcsökkentő készítmények kardiovaszkuláris biztonságossága kiemelten fontos szempont a terápia megválasztásakor. A fokozott figyelmet a rosiglitazon

már említett mellékhatásai mellett az a körülmény is indokolja, hogy a 2-es típusú cukorbetegek szívinfarktusának kockázata megegyezik a nem cukorbeteg, de szívinfarktuson már átesett betegek kockázatával.[7] A United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) adatai alapján az intenzív vércukorszint-csökkentő kezelés szívinfarktusra vagy a szíveredetű halálozásra kifejtett hatása csak évtizedek múlva válik statisztikailag jelentős mértékűvé,[10] míg a túlsúlyos betegek körében a kezelés metforminnal történő kiegészítése makrovaszkuláris szempontból előnyösebbnek mutatkozott.[20] Az intenzív glykaemiás kontroll kardiovaszkuláris történésekkel való összefüggése napjainkban is élénk vita tárgya. Tizennégy vizsgálat metaanalízisének eredménye alapján az intenzív glykaemás kontroll 2-es típusú cukorbetegekben a súlyos, külső személy segítségét igénylő hypoglykaemiák kockázatát mintegy 30%-kal növeli.[8] Mivel a hypoglykaemia megnyújtja a QT-időt és ezáltal vélhetően növeli a kamrai arrhythmiák kockázatát, a nem hypoglykaemizáló szerek – így a DPP-4-gátlók – ebből a szempontból kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak tekinthetők.

A DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságosságának vizsgálatát mindemellett más élettani folyamatok ismerete is indokolja. A DPP-4 enzim nemcsak az inkretinek, hanem egyéb, vazokatív peptidek lebontásában is szerepet játszik.[1, 13, 21] E fehérjék lehetséges kardioprotektív hatásának csökkentésével a gyógyszercsoport tagjai elméletileg a kardiovaszkuláris események számát növelhetik. A DPP-4 enzim szerepet játszik továbbá a vese proximalis tubulusában található Na/H-antiporter működésének szabályozásában is,[5] így gátlása a szervezet folyadékháztartására ugyancsak hatással lehet.

A saxagliptin és az alogliptin kardiovaszkuláris biztonságossága

Már a 2008-as, kötelezően előírt kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokat megelőzően is jelentek meg *post hoc* analízisek a DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságosságáról – elsőként a sitagliptinnel kapcsolatban.[24] Randomizált, kontrollált tanulmányban három DPP-4-gátló készítmény – a saxagliptin (SAVOR-TIMI 53), az alogliptin (EXAMINE) és a sitagliptin (TECOS) – kardiovaszkuláris biztonságosságát értékelték. A CAROLINA vizsgálat eredménye 2018 végére várható, de e tanulmányban nem placebóhoz, hanem glimepiridhez viszonyítják a DPP-4-gátló linagliptin biztonságosságát. A gyógyszerhatóságok előírásai szerint e fázis IV. vizsgálatokba olyan betegeket is be kellett vonni, akik idősek, továbbá előrehaladott szív-érrendszeri szövődményeik vannak, illetve vesefunkciójuk beszűkült, ezzel is törekedve kikerülni a randomizált vizsgálatokat sokszor érő kritikákat. A DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságosságát összesen több mint 40 000 beteg vizsgálatával tervezik megítélni, azonban a vizsgálatok eredményei alapján már most látható, hogy a gyógyszercsoport egészére érvényes biztonságosságról nemigen beszélhetünk.

A diabetológiai közvélemény számára az első meglepetést az jelentette, hogy az antidiabetikus kezelés saxagliptinnel történt kiegészítése vs. placebo a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakoriságának szignifikáns, 27%-os emelkedéséhez vezetett.[18] A vizsgálat utólagos analízise arra utalt, hogy elsősorban azon betegek körében volt nagyobb a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek száma, akikben a szérum NT-proBNP-szintje a vizsgálat kezdetén magasabb volt.[19] A szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának emelkedése trend jelleggel – 19%-os kockázatnövekedés – az alogliptin esetében is kimutatható volt,[22] és az utólagos értékelések itt is összefüggésbe hozták a gyógyszeres kezelés mellett kialakuló hospitalizációk és a kardiovaszkuláris halálozás tendenciaszerű növekedését az NT-proBNP-szinttel.[25] Annak ellenére, hogy a DPP-4-gátló kezelés indítását megelőzően észlelt szívelégtelenség gyakoribb volt az EXAMINE vizsgálatban, a két tanulmány összevetésekor a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát magasabbnak találták a SAVOR-TIMI vizsgálatban. Vélhetően ennek magyarázata az lehetett, hogy a két vizsgálatban szereplő különböző betegcsoportok alapján a szívelégtelenség kezelésére egyébként alkalmazott gyógyszerek különböztek.

Sem a saxagliptin, sem az alogliptin nem növelte a pancreatitisek, a pancreascarcinoma, illetve a hypoglykaemiák kockázatát.

TECOS vizsgálat: a sitagliptin kardiovaszkuláris biztonságossága

Noha a TECOS vizsgálat indult a leghamarabb (2008. december), az előző vizsgálatok eredményeinek ismeretében ennek befejezését várta a legnagyobb érdeklődéssel a diabetológiai közvélemény.[6] Az átlagosan 3 éves követéses vizsgálat 2014 decemberében történt lezárását követően annak eredményeit 2015 júniusában, az Amerikai Diabetes Társaság kongresszusán ismertették. A tanulmányban több mint tizennégyezer, 50 év feletti, 2-es típusú diabetesben és dokumentált kardiovaszkuláris kórképben szenvedő beteg esetében vizsgálták a sitagliptin (vs. placebo) kardiovaszkuláris biztonságosságát. A két ág betegei a fontosabb kiindulási klinikai és laboratóriumi adatok tekintetében érdemben nem különböztek egymástól.

A vizsgálat igazolta, hogy az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes szívizominfarktus, nem végzetes stroke és instabil angina pectoris miatti hospitalizáció) szempontjából a sitagliptinkezelés nem különbözött a placebo csoporttól (a kardiovaszkuláris biztonságosságra vonatkoztatva a noninferioritás esélyhányadosa 0,98 volt). Hasonlóan teljes körű biztonságosságot figyeltek meg a kardiovaszkuláris eseményeket elemző további végpontokban. A sitagliptinnel kezeltek körében nem volt na-

gyobb a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata, még azon betegek körében sem, akik esetében a szívelégtelenség már a vizsgálat kezdetén fennállt. Ez utóbbi megfigyelés a DPP-4-gátlókkal végzett másik két kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat eredményeit figyelembe véve kiemelt jelentőségű, és arra utal, hogy e gyógyszercsoporton belül teljes körű kardiovaszkuláris biztonság csak a sitagliptin esetében igazolható. A sitagliptin (vs. placebo) ágon kevesebb beteg szorult kiegészítő antidiabetikumra, és számottevően kisebb arányban indítottak inzulinterápiát a követés során.

A sitagliptin (vs. placebo) nem növelte a pancreatitis, a daganatos betegségek, a hasnyálmirigy-daganat, ill. a súlyos hypoglykaemiák kockázatát.

Gondolatok a TECOS vizsgálat kapcsán

A vércukorértékek emelkedése a kardiovaszkuláris kockázat fokozódásával jár együtt, ezért is adunk antidiabetikumokat. Utóbbiak alkalmazása során évtizedeken keresztül a glykaemiás hatékonyságot helyeztük előtérbe, az utóbbi években viszont elsősorban a kardiovaszkuláris biztonságosság vált elsődlegessé. Az FDA által előírt nagy kardiovaszkuláris biztonsági vizsgálatok során éppen a vércukorcsökkentő hatás potenciális kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő hatását küszöböljük ki, minthogy az ilyen jellegű vizsgálatok célja, hogy a két ág között lehetőség szerint ne legyen érdemi különbség a glykaemiás hatást tekintve.[6, 18, 19, 22] A klinikai gyakorlatban azonban az antidiabetikumok alkalmazása során természetesen a vércukorcsökkentő hatás is érvényesül. Ez a gondolatmenet hangsúlyozottan érvényes a DPP-4-gátlókkal végzett vizsgálatok esetében, tekintve, hogy a vizsgálatok két ága közötti glykaemiás különbség e tanulmányok esetében volt a legkevésbé jelentős.

DPP-4-gátlók és szulfonilurea-készítmények: első összehasonlító adatok a kardiovaszkuláris kockázatra vonatkozóan

Eriksson és mtsai skandináv adatbázis adatai alapján, DPP-4-gátló, ill. szulfanilurea-kezelésben részesülő betegekben a kardiovaszkuláris szövődmények, ill. az összhalálozás alakulását hasonlították össze.[2] Az elemzésbe összesen 40 736 metformin + szulfanilurea kezelésben, továbbá 12 024 metformin + DPP-4-gátló kezelésben részesülő beteg adatait vonták be. A DPP-4-gátló kezelésben részesülő betegek 80,3%-a sitagliptint kapott. A halálos és nem halálos kimenetelű kardiovaszkuláris betegségek 17%-kal voltak gyakoribbak metformin + szulfonilurea kombináció alkalmazása esetén a metformin + DPP-4-gátló kombinációhoz képest. Az elemzés során az összhalálozás 26%-kal bizonyult magasabbnak szulfonilureákat tartalmazó kombináció adásakor, ugyanakkor a hypoglykaemiák előfordulása ritkább volt a metformin + DPP-4-gátló kezelésben részesülők körében. E megfigyelések alátámasztani látszanak a DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatására vonatkozó munkahipotézist.

Ugyanakkor utalni kell arra, hogy a szulfonilureák nem képeznek egységes készítménycsoportot. A két legkorszerűbbnek tekinthető szer, a gliklazid MR és a glimepirid összehasonlítása során azonos glykaemiás hatékonyság mellett gliklazid MR adásakor feleannyi hypoglykaemia jelentkezett.

Mikor adjunk sitagliptint?

Minthogy a metformin + DPP-4-gátló kombináció szinergista hatású, a sitagliptin adása különösen szerencsés azokban a betegekben, akikben a metformin monoterápia elégtelennek bizonyult. Ugyancsak jól alkalmazható hármas kombináció részeként, inzulinnal történő együtt adás esetén, általában lehetővé teszi az inzulindózis csökkentését. Adását megkönnyíti, hogy érdemi mellékhatással nem rendelkezik.

A 2-es típusú diabetes kezelésében szóba jövő egyéb terápiás alternatívákat is mérlegelve az egyéb DPP-4-gátlókhoz hasonlóan a sitagliptin különösen előnyös korábban genitális infekción átesett betegek esetében, normotoniás vagy mérsékelten hypotoniás betegekben, akikben a további vérnyomáscsökkenés kedvezőtlen lehet, a kiszáradás szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegek esetében, továbbá a potenciális gyógyszermellékhatástól tartó betegek körében.

Összefoglalaló megjegyzések

A DPP-4-gátlók vércukorfüggő hatásúak, testsúlysemlegesek és kiválóan tolerálhatók. A metformin + DPP-4-gátló kombináció napjainkban az egyetlen szinergista antidiabetikum-kombinációnak tekinthető. A jelenleg forgalomban levő DPP-4-gátló készítmények glykaemiás hatása között érdemi különbség nem mutatható ki, ugyanakkor teljes körű kardiovaszkuláris biztonság csak a sitagliptin esetében igazolható. A sitagliptin az egyetlen DPP-4-gátló szer, amelynek adása mellett nem emelkedett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. **Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpe S, De Meester I:** Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. Clin Chem 2006; **52:** 82-87.
2. **Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A:** Sulphonylurea compared to DPP-

4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. Diabetes Res Clin Pract 2016; **117:** 39-47.
3. **Eurich DT, Simpson SH,Majumdar SR, Johnson JA:** Secondary failure rates associated with metformin and sulfonylurea therapy for type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2005; **25:** 810–816.
4. **Gallwitz, B:** Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2007; **3:** 203-210.
5. **Girardi AC, Knauf F, Demuth HU, Aronson PS:** Role of dipeptidyl peptidase IV in regulating activity of Na+/H+ exchanger isoform NHE3 in proximal tubule cells. Am J Physiol Cell Physiol 2004; **287:** C1238-1245.
6. **Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group:** Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; **373:** 232-242.
7. **Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M:** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; **339:** 229-234.
8. **Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J:** Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011; **343:** d6898.
9. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team:** Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; **373:** 2125-2135.
10. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA:** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; **359:** 1577-1589.
11. **Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y, Rajpathak S, Brodovicz KG, Engel SS, Mavros P, Radican L, Brudi P, Li Z, Fan CPS, Hanna B, Tang J, Blonde L:** Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus metformin dual therapy. Diabetes Obes Metabolism 2015; **17:** 956–964.
12. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman, Viberti G; for the ADOPT Study Group:** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; **355:** 2427-2443.
13. **Mentlein R, Dahms P, Grandt D, Kruger R:** Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV. Regul Pept 1993; **49:** 133-144.
14. **Nauck M, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; for the 024 Study Group:** Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Obes Metab. 2007; **9:** 194–205.
15. **Nissen SE, Wolsky K:** Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; **356:** 2457-2471.
16. **Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M:** Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2008; **24:** 537-550.
17. **Sebokova E, Christ A, Boehringer M, Mizrahi J:** Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: The next generation of new promising therapies for the management of type 2 diabetes Curr Topics in Med Chem 2006; **7:** 547-555.
18. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Price DL, Chen R, Udell J, Raz I:** The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study. Am Heart J 2011; **162:** 818-825.e6.
19. **Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators:** Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation 2014; **130:** 1579-1588.
20. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; **352:** 854–865.
21. **Wang LH, Ahmad S, Benter IF, Chow A, Mizutani S, Ward PE:** Differential processing of substance P and neurokinin A by plasma dipeptidyl(amino)peptidase IV, aminopeptidase M and angiotensin converting enzyme. Peptides 1991; **12:** 1357-1364.
22. **White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators:** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; **369:** 1327-1335.
23. **Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, Amatruda JM:** Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diab Obes Metab 2010; **12:** 442-451.
24. **Williams-Herman D, Round E, Swern AS, Musser B, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM:** Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. BMC Endocr Disord 2008; **8:** 14.
25. **Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators:** Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015; **385:** 2067-2076.

Levelezési cím: Dr. Kempler Péter
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
e-mail: kempler.peter@med.semmelweis-univ.hu

A HEVENY HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS KEZELÉSE: A KLINIKAI GYAKORLAT TÉVEDÉSEI

Dr. Czakó László

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A heveny hasnyálmirigy-gyulladás az egyik leggyakoribb emésztőszervi kórkép, amely akut kórházi ellátást igényel. Gyakorisága világszerte növekszik. Az utóbbi évtizedben számtalan új eredmény, bizonyíték született a betegség diagnózisát, klasszifikációját, kóreredetét, korai és késői szakban alkalmazott kezelését illetően. A közlemény a terápia legfontosabb lépéseit és az ott elkövethető hibákat taglalja a releváns irodalom és az évtizedes klinikai tapasztalat alapján.***

Kulcsszavak: ***akut pancreatitis, folyadékpótlás, enteralis táplálás, endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia, terápiás beavatkozás, cholecystectomia***

Czakó L: TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS: MISTAKES IN THE MANAGEMENT

SUMMARY: ***Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal disorders which require acute hospitalization, and there is a global trend toward an increased incidence of the disease. During the past decade, there have been new understandings and developments in the diagnosis, classification, etiology, and early and late management of the disease. Critical decision-making points and pitfalls occurring in the management of patients with acute pancreatitis in Hungary are discussed based on the medical literature and many years of clinical experience.***

Keywords: ***acute pancreatitis, fluid replacement, enteral feeding, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, therapeutic intervention, cholecystectomy***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *234–241.*

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás a hasnyálmirigy exokrin állományának hirtelen kialakuló, az idő előtt aktiválódó enzimek által okozott önemésztődéses gyulladása. Világszerte az egyik leggyakoribb, sürgős kórházi felvételt igénylő emésztőszervi megbetegedés, incidenciája 30–110 beteg/100 000 lakos évente. Az esetek túlnyomó részében a kórkép enyhe lefolyású, ahol a mortalitás elenyésző, azonban a súlyos esetekben a halálozási arány elérheti az 50%-ot is.[13–16, 30]

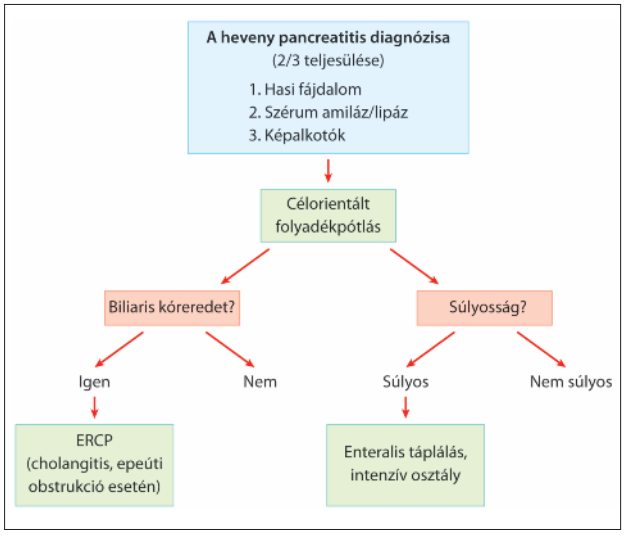
Kialakulásában az esetek mintegy 80%-ában epekövesség és alkoholfogyasztás játszik szerepet. A számtalan ritkább kóreredet közül a hypertrigliceridaemia és az öröklődő forma emelhető ki.

A kórismézés folyamata során a beteg sürgősségi ambulanciára érkezése utáni *első órákban az alábbi kérdésekre kell választ kapnunk (1. ábra)*:

1. Akut pancreatitis-e a diagnózis?
2. Ha igen, akkor azonnal meg kell kezdeni a célorientált folyadékpótlást.
3. Biliaris eredetű-e a kórkép?
4. Milyen súlyosságú az akut pancreatitis (lásd kórjóslat)?

Az akut pancreatitis diagnózisának feltétele a „kettő a háromból” kritérium teljesülése:

1. Hirtelen kialakuló felső hasi fájdalom.
2. A szérumamiláz- vagy a -lipázszint legalább háromszoros emelkedése a normálértékhez képest.
3. A hasnyálmirigy gyulladása a képalkotó vizsgálatok során.



1. ábra. Diagnosztikus és terápiás teendők az akut pancreatitis korai szakában

Súlyosság és kórjóslat

A betegség eredményes kezeléséhez alapvető fontosságú, hogy az észlelés első óráiban megjósoljuk, és aztán 24–48 óra múlva újraértékeljük, hogy a hasnyálmirigygyulladás milyen súlyosságú. A súlyos lefolyású betegség korai felismerése, az időben elkezdett agresszív és adekvát terápia és a betegek szoros követése a morbiditás és a mortalitás csökkenését eredményezheti súlyos akut pancreatitisben. Másrészt azonosíthatjuk azokat a betegeket, akik intenzív osztályos vagy magasabb progresszivitási szintű gasztroenterológiai ellátást igényelnek.

A morfológiai kép alapján a gyulladás oedemás vagy necrotizáló lehet. A betegség prognózisával azonban szorosabb kapcsolatot mutat a szervi elégtelenség kialakulása. A módosított Atlanta-klasszifikáció alapján a heveny pancreatitisnek három súlyossági formája különíthető el:[4]

- Enyhe: nincs szervi elégtelenség, nincs helyi/szisztémás szövődmény (*1. táblázat*). Mortalitással gyakorlatilag nem kell számolni.
- Mérsékelten súlyos: a kialakuló szervi elégtelenség átmeneti, <48 órán belül szűnik. A halálozás 6–10%.
- Súlyos: a szervi elégtelenség tartós, 48 óránál tovább áll fenn. A halálozás 36–50%.

1. táblázat. Akut pancreatitis szövődményei

Helyi:
1. Peripancreaticus folyadékgyülemek
2. Gyomorürülési zavar
3. Vena lienalis, vena portae thrombosis
4. Colonnecrosis

Szisztémás:
1. Légzőszervi elégtelenség (pleuralis folyadék, ARDS)
2. Veseelégtelenség
3. Kardiovaszkuláris (hypotensio)
4. Véralvadási zavar (megnyúlt alvadás, thrombocytadiszfunkció, DIC, vérzés)
5. Központi idegrendszeri tünetek (pszichózis, encephalopoathia)
6. Metabolikus eltérések (acidózis, hypocalcaemia, hypalbuminaemia, hyperglykaemia, azotaemia)
7. Hasi kompartment szindróma

ARDS: akut/felnőttkori respirációs distressz szindróma (acute/adult respiratory distress syndrome); DIC: disszeminált intravaszkuláris koaguláció

Az akut pancreatitis súlyosságát meghatározó légző-, vizeletelválasztó és a keringési rendszer elégtelenségének a jelenléte legegyszerűbben a módosított Marschall-pontrendszer (*2. táblázat*) segítségével állapítható meg: kettő vagy több pont az adott szerv elégtelenségére utal.[20] A pontrendszer egyszerű, széles körben elfogadott és bármikor ismételten meghatározható.

Felvételkor az akut pancreatitis súlyosságának előrejelzésére az alábbi megközelítés javasolt:

- a beteg kockázati faktorai (életkor, társbetegségek, testtömegindex),
- klinikai prognosztikai előrejelzés (szisztémás gyulladásos válasz szindróma = SIRS),
- a megkezdett kezelésre adott válasz követése (perzisztáló SIRS, karbamid, kreatinin).

BMI >30 kg/m^2, 60 évnél idősebb kor, társbetegségek jelenléte esetén súlyosabb lefolyású a pancreatitis.[6] Felvételkor a SIRS jelenléte utalhat súlyos pancreatitisre. SIRS igazolható, ha legalább kettő a négy kritériumból teljesül (*3. táblázat*). A perzisztáló SIRS (>48 óra) kapcsolatban áll a tartós (>48 óra) szervi elégtelenséggel és a mortalitással akut pancreatitisben, a perzisztáló szervi elégtelenség pedig a halálozás döntő meghatározója. A SIRS feltételeinek felmérése egyszerű, széles körben alkalmazható, bármikor ismételten elvégezhető. Eredményesebb, mint az akut pancreatitis

2. táblázat. Módosított Marschall-pontrendszer

Szervrendszer	Pontok				
	0	1	2	3	4
Légzőrendszer (pO_2/FiO_2)	>400	301–400	201–300	101–200	≤100
Vese (szérumkreatinin, μmol/l)	<134	135–169	170–310	311–439	>439
Keringés (szisztémás vérnyomás, Hgmm)	>90	>90 folyadékterápiára nem reagál	<90 folyadékterápiára reagál	<90 pH <7,3	<90 pH <7,2
Szervi elégtelenség: ≥2 pont					

pO_2: parciális oxigénnyomás, FiO_2: az oxigén frakcionális koncentrációja

súlyosságát megjósló korábbi pontrendszerek (Ranson, Glasgow, APACHE II) és mint az egyszerű szérummarkerek (hypocalcaemia, emelkedett urea, hematokrit, prokalcitonin, CRP).[6, 14–16]

Közleményünkben az akut pancreatitis terápiájának legfontosabb elemeit és a mindennapi gyakorlatban előforduló hibákat ismertetjük a rendelkezésre álló irodalom és klinikai központunk évtizedes tapasztalatai alapján.

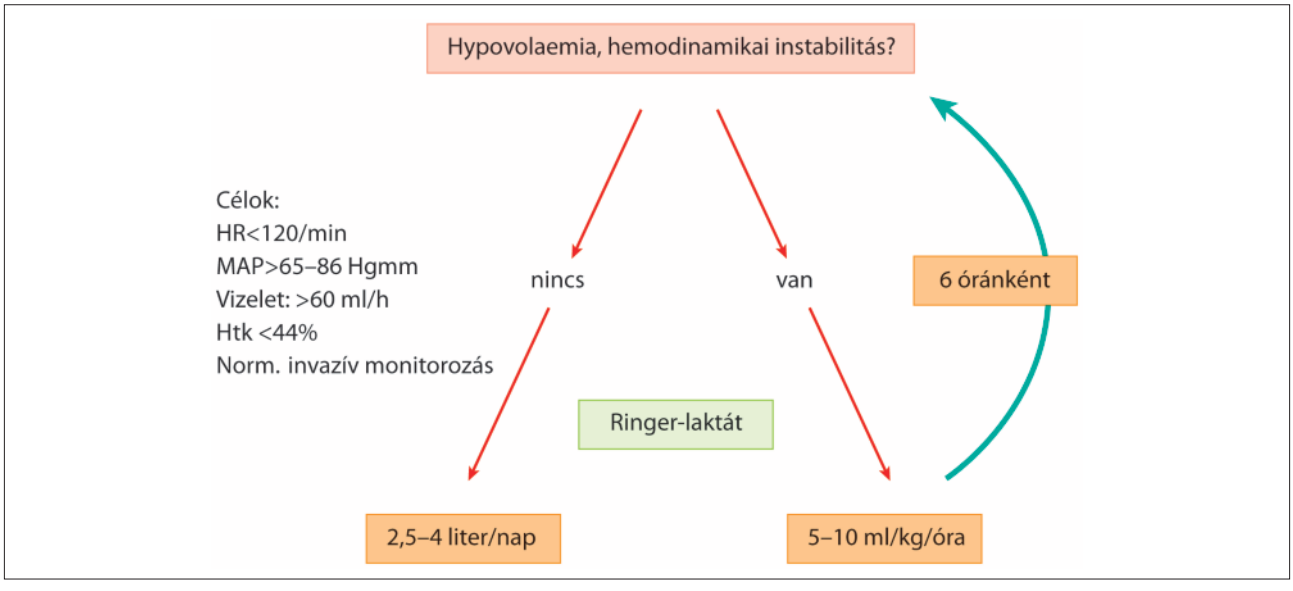
Tévedések az akut pancreatitis kezelésében

Nem megfelelő folyadékpótlás

Az akut pancreatitis kezelésében a megfelelő folyadékpótlás elengedhetetlen, mert a hányás és az intravascularis folyadékveszteség miatt hypovolaemia áll fenn, ami a splanchnicus érösszehúzódás miatt rontja a pancreas mikrocirkulációját és necrosist okozhat. A korai (sürgősségi osztályra érkezéstől számított 12 órán belül) *célorientált folyadékpótlás* jelenleg az egyik legfontosabb terápiás stratégia súlyos akut pancreatitisben, ami csökkentheti a SIRS, a szervi elégtelenség és a mortalitás gyakoriságát.[11, 38] Mivel az első 12 órában az akut pancreatitis súlyossága az esetek egy részében még nem állapítható meg pontosan (tartós szervi elégtelenség jelenléte csak 48 óra után derül ki), illetve később változik, valamennyi betegnél az ambulanciára kerülésétől kezdve célorientált folyadékpótlást kell alkalmazni. A cél a beteg hemodinamikai stabilitásának elérése az első 12 órában. Izotóniás krisztalloidot kell adni 5–10 ml/kg/óra sebességgel. Idős, már szervi elégtelenségben szenvedő, illetve folyadékretencióra hajlamos betegeknél fokozott óvatosság szükséges. Ugyanakkor a kezdeti laborértékekben észlelt hemokoncentráció (Htk >47%), azotaemia (UN >7 mml/l), illetve ezek korrekciójának elmaradása jelentősen növeli a pancreasnecrosis kialakulásának kockázatát és a mortalitást.[17, 41] A hemodinamikai stabilitás elérésekor (pulzusszám <120/perc, artériás középnyomás 65 és 85 Hgmm között, vizeletmennyiség >50 ml/óra, 35–44%-os hematokrit, csökkenő ureanitrogén) a fenntartó folyadékpótlás sebessége 3 ml/kg/ órára csökkenthető. A szérum-ureanitrogént 6 óránként kell mérni, és ha alacsonyabb, mint 7 mmol/l, akkor a bevitt folyadék mennyisége tovább csökkenthető 1,5 ml/kg/óra (2500–4000 ml/nap) fenntartó adagra (*2. ábra*).[12, 15, 16, 31] A legújabb eredmények alapján a korán elkezdett célorientált folyadékpótlás csökkenti a helyi szövődmények előfordulását, az intervenció szükségességét és a kórházi tartózkodás idejét.[27] A Ringer-laktáttal történő kezdeti folyadékpótlás kedvezőbb a fiziológiás sóoldathoz képest, mert csökkenti a SIRS előfordulási gyakoriságát.[40]

Az enteralis táplálás elmaradása

Az *enteralis táplálás* csökkenti a mortalitást, a sokszervi elégtelenség előfordulását, a fertőzéses szövődmények gyakoriságát és a szükséges sebészi beavatkozások számát a parenteralis táplálással szemben.[25] Gazdaságossági számítások is történtek: enteralis táplálás esetén rövidebb volt a kórházi tartózkodás ideje, és nem mellékesen jelentősen olcsóbb táplálási mód, mint a parenteralis táplálás.[22] A klinikai kimenetel előnyösebb, ha az enteralis táplálást az észlelés első 48 óráján belül elkezdik.[2, 29] Mindezek alapján súlyos akut pancreatitisben az enteralis táplálás minél korábbi elkezdése javasolt. Parenteralis táplálás csak akkor szükséges, ha a beteg az enteralis táplálást nem tolerálja. Ha



2. ábra. Célértékvezérelt folyadékpótlás

HR: szívfrekvencia; MAP: artériás középnyomás; Htk: hematokrit

az enteralis táplálás nem fedezi a beteg energiaszükségletét, kiegészítő parenteralis táplálást kell alkalmazni.

Több randomizált klinikai vizsgálat és metaanalízis igazolta, hogy a nasogastricus táplálás biztonságos és ugyanolyan eredményes, mint a nasojejunalis táplálás.[7] A nasogastricus táplálás egyszerűbb, hiszen a szonda gyomorba helyezése a betegágynál elvégezhető, nem szükséges hozzá endoszkópia vagy röntgenképalkotás, azonban az akut pancreatitisben jelen lévő elhúzódó gyomorürülés miatt alkalmazásában fokozott óvatosság szükséges.

Felvételkor CT-vizsgálat végzése

A betegek többségében komputertomográfia (CT) végzése nem szükséges, hiszen az akut pancreatitis diagnózisa, illetve a biliaris kóreredet a klinikai kép, a laboratóriumi adatok és a hasi ultrahangvizsgálat segítségével az esetek többségében megállapítható. A CT-vizsgálat javallata lehet a diagnosztikus bizonytalanság, a konzervatív kezelésre adott nem megfelelő válasz vagy a klinikai állapot rosszabbodása.[15, 16]

A kezdeti CT-vizsgálat optimális időzítése a panaszok kezdetétől számított legalább 72–96 óra, mert a pancreas- és a peripancreaticus necrosis ekkorra fejlődik ki teljes mértékben. A necrosis kimutatásához intravénás kontrasztanyag adása szükséges (*3. ábra*). A korán elvégzett CT-vizsgálat negatív eredménye félrevezető lehet, ráadásul kontrasztanyag-allergia és a folyadékszekvesztráció miatt a nephrotoxicitas fokozott kockázatának teszi ki a beteget. A korai CT-vizsgálat azért sem feltétlenül szükséges, mert a pancreasnecrosis vagy a lokális szövődmények kimutatása nem befolyásolja a kezelést ebben az időszakban, továbbá a CT-pontrendszerek a betegség súlyosságának előrejelzésében nem jobbak, mint a klinikai pontrendszerek,[6] és a morfológiai kép súlyossága nem függ össze a szervi elégtelenség jelenlétével.[24, 28]



3. ábra. Kontrasztanyagos hasi komputertomográfia. Kiterjed necrosis a pancreasfaroknak megfelelően (nyilak)

Ismételt CT-vizsgálat javasolt, ha a beteg állapota nem javul vagy rosszabbodik, illetve, ha invazív beavatkozás szükségessége merül fel.

Korai sebészi/endoszkópos beavatkozás

Korábban a pancreasnecrosist nyitott necrectomiával kezelték, ami még a nagy betegforgalmú centrumokban is jelentős morbiditással és mortalitással járt. Az utóbbi 10 évben az akut pancreatitis sebészi/intervenciós kezelése azonban jelentősen megváltozott. Az alábbi alapelvek fogalmazódtak meg:

- Tünetmentes pancreasnecrosis, pseudocysta nem igényel intervenciót, függetlenül annak méretétől és elhelyezkedésétől.[15, 16, 31]
- Infektált necrosis esetén, amennyiben lehetséges, a beavatkozást a pancreatitis kezdetétől számított 4 héten túlra érdemes halasztani, amikor a necrosis már demarkálódott [walled off necrosis (WON)], mert ekkor kevesebb a szövődmény, kisebb a mortalitás.
- Lépcsőzetes („step-up") kezelés javasolható, mert ez a megközelítés csökkenti a szövődményeket, az új keletű sokszervi elégtelenséget, a mortalitást, ráadásul költséghatékonyabb.[5, 35]

Szepszissel járó fertőzött pancreasnecrosis, valamint a konzervatív terápia eredménytelensége esetén intervenció javasolt akut pancreatitisben. Fertőzött pancreasnecrosis esetén a betegek egy része konzervatív úton parenteralis antibiotikummal és szupportív terápiával is eredményesen kezelhető.[22] A lépcsőzetes intervenciós kezelés során első lépésben endoszkópos transgastricus vagy percutan drenázs végezhető, mely a betegek többségében önmagában is elegendő.[3, 8, 36] Ezek eredménytelensége esetén endoszkópos vagy minimálisan invazív retroperitonealis necrectomia alkalmazandó. Ezen intervenciók sikertelensége esetén jön csak szóba a nyitott necrectomia. Fontos, hogy a beteget tapasztalt klinikus kövesse, aki a klinikai állapotjavulás hiányában indikálhatja a következő kezelési lépést.

A táplálás késleltetése

A régi koncepció, miszerint a béltraktus nyugalomba helyezése elősegíti az akut pancreatitis gyógyulását, mára már elavult.

Súlyos akut pancreatitisben az enteralis táplálás mielőbbi elkezdése szükséges.[2] A béltraktusban lévő táplálék kivédi a bélnyálkahártya atrophiáját, serkenti a perisztaltikát és a mesenterialis keringést, így nem károsodik a nyálkahártya-barrier, megelőzhető a bakteriális transzlokáció. Mindez csökkenti a mortalitást, a sokszervi elégtelenség, a fertőzéses szövődmények és a sebészi beavatkozás szükségességének gyakoriságát.[15, 16, 31]

Enyhe pancreatitisben a szájon keresztüli újratáplálással nem kell addig várni, amíg a laboratóriumi eltérések teljesen normalizálódnak. Amennyiben a beteg panaszai megengedik, a bélhangok visszatértek és a gyulladásos paraméterek csökkenésnek indulnak, a szájon keresztüli táplálás darabos étellel már elkezdhető. A korai újratáplálás normális étrenddel biztonságos és rövidebb kórházi tartózkodást eredményez.[18]

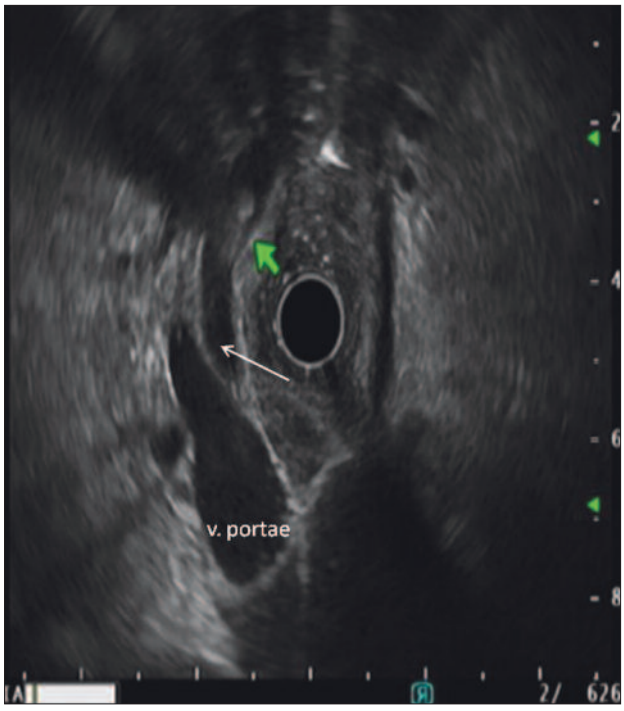
Az ERCP el nem végzése/késői elvégzése

Az epekövesség az akut pancreatitis leggyakoribb oka. Biliaris kóreredetre utal a transzaminázértékek SGPT- (szérum glutamát-piruvát-transzamináz) dominanciával történő hirtelen megemelkedése. A normálérték háromszorosát meghaladó SGPT 95%-os pozitív prediktív értékű a biliaris pancreatitis megállapításában. A transzaminázemelkedés a néhány százas értékről 1-2 napon belül csökken, és ezzel párhuzamosan emelkednek az obstruktív májfunkciós paraméterek [alkalikus foszfatáz (AP), gamma-glutamil-transzferáz (γGT)], valamint a direkt bilirubin. A hasi ultrahang- (UH-) vizsgálatot már a sürgősségi osztályon el kell végezni. Segíti a diagnózist, lehetővé teszi a helyi szövődmények ki-mutatását és a kórlefolyás követését. Szerepe nélkülözhetetlen a biliaris etiológia igazolásában, amit az első 24 órában azonosítani kell. Az epeúti kövek ritkán láthatók, de az epeutak tágulata, társuló epehólyag-kövesség az epekövek kóroki szerepére utal. Heveny pancreatitisben azonban a pancreasfej vagy papillaris, duodenalis oedema epeúti kövek nélkül is okozhat májfunkciós eltéréseket, epeúti obstrukciót. Kétes esetben az epeúti kövesség endoszkópos UH segítségével nagy biztonsággal kimutatható (*4. ábra*).

A sürgős endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia (ERCP) akut biliaris pancreatitisben való alkalmazása a csaknem két évtized alatt felgyülemlett eredmények ellenére ellentmondásos, továbbra is érvek és ellenérvek ütköznek.

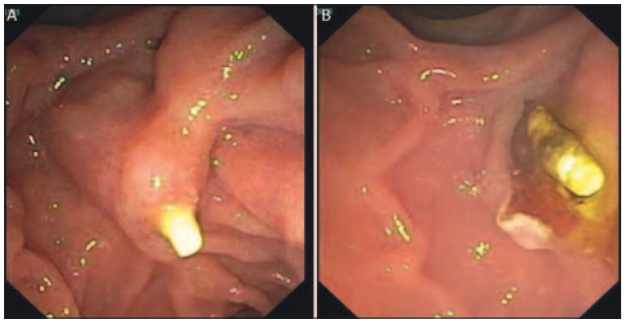
Az ERCP során végzett papillotomia és az epeúti kő eltávolítása bizonyítottan hatásos oki terápia a cholangitisszel vagy epeúti obstrukcióval társuló súlyos biliaris pancreatitis esetén. Ugyanakkor a korai, cholangitis vagy epeúti obstrukció hiányában végzett rutin ERCP nem javította az akut pancreatitis mortalitását, a helyi/szisztémás szövődmények gyakoriságát, függetlenül a pancreatitis súlyosságától.[32, 34] Az ERCP rutin használatával szembeni további ellenérv, hogy az egyik legnagyobb kihívást jelentő endoszkópos vizsgálat, amely komplikációkkal, mortalitással jár, s nem megfelelő kezekben alkalmazva súlyosbíthatja az akut pancreatitist. További ellenérv az ERCP alkalmazásával szemben, hogy az esetek több mint 50%-ában a biliaris akut pancreatitis kialakulásától számított 48 órán belül az epeúti kő spontán távozik, feleslegessé téve a sürgős ERCP-vizsgálatot.

Az ERCP végzésének ideje pontosan nem tisztázott. Társuló súlyos cholangitis esetén 24 órán belül el



4. ábra. Choledocholithiasis (zöld nyíl) igazolása radiális endoszkópos ultrahanggal. A choledochus (fehér nyíl) mérsékelten tágabb (11 mm), a kő mögött hangárnyék húzódik

kell végezni az ERCP-vizsgálatot, hiszen beavatkozás nélkül a cholangitis progrediál, cholangiosepsis, szervi elégtelenség alakulhat ki. Ezeket a betegeket olyan endoszkópos centrumba kell irányítani, ahol a készenléti ERCP megszervezett. Cholangitis nélküli epeúti obstrukció esetén 48 órán belül célszerű elvégezni az ERCP-vizsgálatot és a kőextrakciót, mert ekkor lényegesen kevesebb a szövődmény (cholangitis, pancreasphlegmone, recidív pancreatitis, obstrukciós icterus), rövidebb a kórházi tartózkodás, mint ha később, a panaszok kezdete után 48 órával történik meg a beavatkozás.[1] A korai ERCP hatásosságát cholangitis nélküli súlyos akut pancreatitisben vizsgáló prospektív multicentrikus randomizált vizsgálat eredményeinek értékelése folyamatban van.[26]



5. ábra. A) A Vater-papillába ékelődött epeúti kő. (B) Az ERCP során végzett papillotomia után a kő kiszabadul a papillából

A jelenlegei szakmai irányelvek alapján biliáris pancreatitis során társuló cholangitis vagy epeúti obstrukció esetén 24-48 órán belül ERCP végzendő, ahol papillotomiát követően az epeúti követ oki terápiaként eltávolítjuk (*5. ábra*). Cholangitis vagy epeúti obstrukció nélküli biliaris pancreatitis ERCP végzése nélkül kezelhető, mert a vizsgálat haszna nem haladja meg a potenciális szövődmények kockázatát.[15, 16, 31]

A cholecystectomia késleltetése

Biliaris etiológiájú pancreatitis esetén cholecystectomia javasolt minden esetben, hiszen ha a migráló kövek forrását nem távolítjuk el, akkor nagy a recidíva veszélye. A cholecystectomia időzítése a pancreatitis súlyosságától függ.

Enyhe biliáris akut pancreatitis esetén ugyanazon bennfekvés során javasolt elvégezni a cholecystectomiát. A hazai egészségügyi finanszírozás, az ellátási esetek összevonása miatt erre általában 6 hét múlva kerül sor. Ha ugyanazon bennfekvés alatt nem történik meg a cholecystectomia, akkor a következő 6 hétben 18%-os újrafelvételi aránnyal kell számolni, ami komoly többletkiadást generál az amúgy is alulfinanszírozott hazai egészségügyben.[9] Műtétre nem alkalmas betegeknél profilaktikus ERCP és papillotomia lehetőségét mérlegelni kell.[10] Súlyos biliáris akut pancreatitisben a cholecystectomia a gyulladásos folyamat demarkálódásáig, a WON kialakulásáig halasztandó.

Profilaktikus antibiotikus kezelés

Akut pancreatitisben a mortalitásért az esetek 80%-ában az elhalt pancreasszövet bélbaktériumokkal történő felülfertőződése és a következményes szepszis, többszervi elégtelenség a felelős. Logikus a feltételezés, hogy profilaktikus antibiotikus kezeléssel a pancreas felülfertőződése kivédhető és a betegség prognózisa javítható. Súlyos akut pancreatitisben a betegek lázasak, gyulladásos paramétereik (fehérvérsejt, C-reaktív protein) emelkedettek, így kézenfekvő és gyakori rutin az antibiotikus kezelés alkalmazása.[23]

Az utóbbi évek randomizált klinikai vizsgálatai és az ebből készült metaanalíztisek alapján nincs egyértelmű bizonyíték, ami alátámasztja a profilaktikus antibiotikus kezelés hatásosságát súlyos akut pancreatitisben.[37, 39] Ugyanakkor a profilaktikus antibiotikus kezelés háromszorosára növelte a lokális és szisztémás Candida albicans infekciók előfordulását súlyos necrotizáló pancreatitisben.[19] Mindezen eredmények alapján a nyugati világ irányelvei nem javasolják a profilaktikus antibiotikus kezelést akut pancreatitisben.[15, 16, 31] Ezzel szemben a japán irányelv[42], 6 randomizált vizsgálat metaanalízisére[33] alapozva, kedvező hatásúnak tartja a korai (48–72 óra) profilaktikus antibiotikus kezelést súlyos akut pancreatitisben, mivel az csökkentette a mortalitást és a fertőzött necrosis előfordulását.

A kérdés tehát forrongó, további randomizált klinikai vizsgálatok javasoltak és várhatók. Összegezve a profilaktikus antibiotikus kezelés rutinszerű alkalmazása súlyos akut pancreatitisben nem javasolt. Felülfertőzött pancreasnecrosis gyanújakor ugyanakkor a parenteralis antibiotikus kezelés azonnali elkezdése indokolt a hasnyálmirigyben magas koncentrációt elérő antibiotikummal.[15, 16, 31]

Összefoglaló megjegyzések

Az akut pancreatitis súlyosságát az észlelés első óráiban fel kell mérni, majd 24, 48 óra múlva újra kell értékelni. Még a sürgősségi betegellátó osztályon keresni kell a biliaris etiológiát, és meg kell kezdeni a célorientált folyadékpótlást Ringer-laktát oldattal. Súlyos akut pancreatitist intenzív osztályon kell kezelni, lehetőség szerint nagy betegforgalmú, specializált centrumokban. Hasi CT-vizsgálat a betegek többségénél nem indikált, elvégzését célszerű a betegség kezdetétől számított 72 óra utánra halasztani. Amennyiben intervenció szükséges a súlyos akut pancreatitisben, a betegség kezdetétől számított 4 hét utánra javasolt halasztani és lépcsőzetesen felépíteni. Súlyos akut pancreatitisben korán elkezdett enteralis táplálás, enyhe pancreatitisben normál étrenddel korai újratáplálás javasolt. Biliaris pancreatitis esetén társuló cholangitis vagy epeúti obstrukció fennállásakor 24–48 órán belül ERCP végzendő. Enyhe biliáris akut pancreatitis esetén ugyanazon bennfekvés során javasolt elvégezni a cholecystectomiát. Antibiotikum rutinszerű adása súlyos akut pancreatitisben nem javasolt.

Irodalom

1. **Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV:** Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. Ann Surg 2006; **243:** 33-40.
2. **Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A, Johnson CD, Kalfarentzos F, Louie BE, Oláh A, O'Keefe SJ, Petrov MS, Powell JJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Rovers MM, Gooszen HG:** Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. Pancreatology. 2014; **14:** 340-346.
3. **Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R., Dutch Pancreatitis Study Group:** Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. JAMA 2012; **307:** 1053–1061.
4. **Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS:** Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; **62:** 102-111.
5. **Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens**

E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG: Timing of Surgical Intervention in Necrotizing Pancreatitis. Arch Surg. 2007; **142:** 1194-1201.
6. **Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Mortele KJ:** A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2012; **107:** 612-619.
7. **Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC:** Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Crit Care. 2013; **17:** R118.
8. **Czakó L, Nagy E, Kelemen D:** Akut pancreatitises eredetű folyadékgyülemek interdiszciplinális kezelése. Central-European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2017; **3:** 8-16.
9. **da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Dejong CH, van Goor H, Boermeester MA, Bruno MJ, van Eijck CH, Timmer R, Weusten BL, Consten EC, Brink MA, Spanier BW, Bilgen EJ, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Rosman C, Voorburg AM, Bosscha K, van Duijvendijk P, Gerritsen JJ, Heisterkamp J, de Hingh IH, Witteman BJ, Kruyt PM, Scheepers JJ, Molenaar IQ, Schaapherder AF, Manusama ER, van der Waaij LA, van Unen J, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG, Boerma D; Dutch Pancreatitis Study Group:** Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015; **386:** 1261-1268.
10. **da Costa DW, Schepers NJ, Römkens TEH, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ; Dutch Pancreatitis Study Group:** Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. Surgeon 2016; **14:** 99–108.
11. **de-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, Martínez J3, Lluís F, Sánchez-Payá J, Singh VK:** Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; **12:** 997–1002.
12. **DiMagno MJ:** Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis. Pancreatology 2015; 15: 583-588.
13. **Döbrönte Z:** Az akut pancreatitis kezelése. LAM 2009; **19:** 97–103.
14. **Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM:** Acute Pancreatitis. N Engl J Med 2016; **375:** 1972-1980.
15. **Hritz I, Czakó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, Párniczky A, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Szücs Á, Takács T, Tiszlavicz L, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group:** Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group. Orv Hetil 2015; **156:** 244-261.
16. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. Pancreatology 2013; **13(4 Suppl 2):** e1-15.
17. **Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, Dudekula A, Singh VK, Besselink MG, Yadav D, Mounzer R, van Santvoort HC, Whitcomb DC, Gooszen HG, Banks PA, Papachristou GI:** Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases. Am J Gastroenterol 2015; **110:** 1707–1716.
18. **Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, Seijo-Ríos S, Iglesias-Canle J, Domínguez-Muñoz JE:** Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. Pancreatology 2014; **14:** 167-173.
19. **Maraví-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Dominguez-Munoz JE:** Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. Intensive Care Med 2003; **29:** 1974-1980.
20. **Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ:** Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; **23:** 1638-1652.
21. **Mayerle J, Hlouschek V, Lerch MM:** Current management of acute pancreatitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; **2:** 473-483.
22. **Mouli VP, Sreenivas V and Garg PK:** Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013; **144:** 333–340.
23. **Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, Bajor J, Gódi S, Vincze Á, Illés A, Szabó I, Pár G, Takács T, Czakó L, Szepes Z, Rakonczay Z, Izbéki F, Gervain J, Halász A, Novák J, Crai S, Hritz I, Góg C, Sümegi J, Golovics P, Varga M, Bod B, Hamvas J, Varga-Müller M, Papp Z, Sahin-Tóth M, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group:** Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. PLoS One. 2016; **11:** e0165309.
24. **Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, Zinner MJ, Ashley SW, Banks PA:** Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? Pancreas 2002; **25:** 229–233.
25. **Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG:** Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. Arch Surg 2008; **143:** 1111-1117.
26. **Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MGH, Bollen TL, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Fockens P, van Geenen EJ, van Grinsven J, Hallensleben ND, Hansen BE, van Santvoort HC, Timmer R, Anten MP, Bolwerk CJ, van Delft F, van Dullemen HM, Erkelens GW, van Hooft JE, Laheij R, van der Hulst RW, Jansen JM, Kubben FJ, Kuiken SD, Perk LE, de Ridder RJ, Rijk MC, Römkens TE, Schoon EJ, Schwartz MP, Spanier BW, Tan AC, Thijs WJ, Venneman NG, Vleggaar FP, van de Vrie W, Witteman BJ, Gooszen HG, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group:** Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2016; **17:** 5.
27. **Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, Rey-Riveiro M, Faghih M, Koutroumpakis E, Afghani E, Acevedo-Piedra NG, Seth N, Sinha A, Quesada-Vázquez N, Moya-Hoyo N,**

Sánchez-Marin C, Martínez J, Lluís F, Whitcomb DC, Zapater P, de-Madaria E: An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. United European Gastroenterol J 2017; **5:** 491-498.
28. **Spanier BWM, Nio Y, van der Hulst RWN, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ:** Practice and yield of early CT scanin acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. Pancreatology 2010; **10:** 222–228.
29. **Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY:** Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. World J Gastroenterol 2013; **19:** 917–922.
30. **Takács T:** Gyakorlati pankreatológia: az akut pancreatitis. LAM 2010; **20:** 817-824.
31. **Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS:** American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 1400-1415.
32. **Tse F, Yuan Y:** Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2012; **5:** CD009779.
33. **Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takemura YC:** Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; **22:** 316–321.
34. **van Santvoort HC, Besselink MGH, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Witteman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ; Dutch Acute Pancreatitis Study Group:** Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann Surg 2009; **250:** 68–75.
35. **van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, Boermeester MA, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, van Ramshorst B, Schaapherder AF, van der Harst E, Hofker S, Nieuwenhuijs VB, Brink MA, Kruyt PM, Manusama ER, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, Cuesta MA, Wahab PJ, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group:** A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. Gastroenterology 2011; **141:** 1254-1263.
36. **van Santvoort HC, Besselink MGH, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieu-wenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group:** A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 2010; **362:** 1491-1502.
37. **Villatoro E, Mulla M, Larvin M:** Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; **5:** CD002941.
38. **Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S:** Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. Pancreas 2011; **40:** 547–550.
39. **Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R:** Systematic review andmeta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol. 2011; **46:** 261–270.
40. **Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL:** Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; **9:** 710-717.
41. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA:** Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. Gastroenterology 2009; **137:** 129-135.
42. **Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K:** Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; **22:** 405-432.

Levelezési cím: Dr. Czakó László
Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
6701 Szeged, Pf.:469
Tel: 62-545-187; fax: 62-545-185
e-mail: czako.laszlo@med.u-szeged.hu

NEUROENDOKRIN DAGANATOK: AMIT A GASZTROENTEROLÓGUSNAK TUDNI ÉRDEMES

Dr. Vincze Áron

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A neuroendokrin tumorok (NET) relatív ritkasága miatt korlátozott evidenciákkal rendelkezünk a tennivalókat illetően. Legalább 40 különböző klinikai entitás sorolható ide, különböző szervekből indul ki a folyamat, és sokszor különböző terminológiák is nehezítik a tájékozódást. A NET az enterokromaffin sejtek daganata, eredet szerint az előbélből (légutak, thymus, gyomor, duodenum, pancreas), a középbélből (vékonybél, féregnyúlvány, colon ascendens) vagy az utóbélből (colon transversus és descendens, végbél) származik. Az utóbbi öt évtizedben a NET incidenciája több mint ötszörösére növekedett, 100 000 lakosonként körülbelül évi 5 esettel számolhatunk. Régebben a carcinoid elnevezés volt használatban, de ezt ma már csak a szindrómára használjuk, amikor többnyire már májmetasztázisok is jelen vannak, és a termelt különböző vazoaktív anyagok okozzák a tüneteket. Manapság a WHO 2010-es klasszifikációja alapján az alacsony és közepes mitotikus aktivitású neuroendokrin tumorokat és a magas mitotikus aktivitású neuroendokrin karcinómát különítjük el. A tünetmentes daganatok nem választanak ki biológiailag aktív peptidekek vagy aminokat, és általában más betegség kapcsán végzett képalkotó vizsgálatok során kerülnek felismerésre. Tünetek jelentkezése egyrészt előrehaladott esetben a daganat nagy mérete miatt, másrészt különböző hormonok (pl. inzulin, gasztrin, pancreas polipeptid, vazoaktív intestinalis peptid, glükagon, szomatosztatin) termelése miatt várható. A hasnyálmirigy-eredetű NET-ek kevesebb mint fele tartozik a funkcionálisan aktív csoportba. A korai diagnosztikában ezért különböző biomarkerek használatosak, mert azok a nem funkcionális NET-ek esetén is termelődnek. Közülük a kromogranin-A és a neuronspecifikus enoláz a leginkább elterjedt, de a funkcionális NET-ek esetén a termelt polipeptid is jól használható a diagnosztikában és a betegség követésében. A NET sokszor tünetszegény, máskor a tünetek félrevezetők, ezért az első tünetek és a diagnózis felállítása között 5–7 év is eltelhet. A diagnózis időpontjában már gyakran metasztatikus a betegség. A betegség kimenetele multidiszciplináris együttműködéssel és számos palliatív kezelési lehetőséggel javítható, de az egyedüli kuratív kezelést a sebészeti eltávolítás biztosítja.***

Kulcsszavak: ***neuroendokrin tumor, carcinoid, kromogranin-A, szomatosztatinanalóg***

Vincze Á: NEUROENDOCRINE TUMORS: WHAT GASTROENTEROLOGISTS NEED TO KNOW?

SUMMARY: ***Limited evidences are available about the management of neuroendocrine tumors (NET) due to their relative rarity. NET can originate from different organs, at least forty diverse clinical entity belongs to it, and various terminologies are causing confusion. NET is arising from the enterochromaffin cells found in the foregut (airways, thymus, stomach, duodenum, and pancreas), midgut (small intestines, appendix, and right colon) and hindgut (transvers colon, descending colon, and rectum). The incidence of NET increased more than five-fold in the last five decades, 5 cases can be expected in 100.000 people per year. Carcinoid was used earlier, but nowadays it refers to the carcinoid syndrome, when liver metastases are already present, and the produced different vasoactive substances cause the symptoms. The WHO classification from 2010 recognizes NET with low and intermediate mitotic activity and neuroendocrine cancer with high mitotic activity. Biologically active peptides or amines are not produced in symptom free patients, and the disorder is usually incidentally discovered. Symptoms are produced either by the increasing size of the tumor, or by the production of various hormones (e.g., insulin, gastrin, pancreatic polypeptide, vasoactive intestinal peptide, glucagon, somatostatin). Less than half of pancreatic NETs belong to the functionally active group. Different biomarkers are useful in the early diagnosis of NET, because they are also produced by functionally inactive NETs. Chromogranin and neuron-specific enolase are the most frequently used biomarkers, but measuring the produced polypeptide is also useful in the diagnosis of functionally active NETs. NET is frequently asymptomatic, causing minimal or misleading symptoms, therefore the time-interval between the first symptoms and establishing the diagnosis can reach 5-7 years. The disease is frequently metastatic at the time of diagnosis. The outcome can be improved with multidisciplinary approach and several palliative therapies, but the only curative option is the surgical removal of NET.***

Keywords: ***neuroendocrine tumor, carcinoid, chromogranin-A, somatostatin analogue***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *242–246.*

Neuroendokrin sejtek sok szervben találhatók, idegi ingerek hatására hormonokat, biológiailag aktív anyagokat választanak ki a keringésbe és a környező szövetekbe. A gyomor-bél rendszer epitheliumában elhelyezkedő neuroendokrin sejtek enterokromaffin sejtekként is ismertek, fontos szerepük van a tápcsatorna motoros és szekretoros működésének szabályozásában. A neuroendokrin daganatok (NET) leggyakrabban a bélrendszerben, hasnyálmirigyben és a tüdőben fordulnak elő. Embrionális eredet szerint az előbélből (légutak, thymus, gyomor, duodenum, pancreas), a középbélből (vékonybél, féregnyúlvány, colon ascendens) vagy az utóbélből (colon transversum és descendens, végbél) származnak. A felsorolt szerveken kívül a hypophysisből, pajzsmirigyből, mellékpajzsmirigyből, mellékveséből, Merkel-sejtekből (a bőrben elhelyezkedő mechanoreceptorokból) is kiindulhat NET, és számos örökletes kórképben is előfordul (például multiplex endokrin neoplasiák, von Hippel–Lindau-betegség, neurofibromatosis).

Az utóbbi öt évtizedben a gastro-entero-pancreaticus NET (GEP-NET) incidenciája több mint ötszörösére növekedett. A legújabb adatok alapján 100 000 lakosonként 5,25 esettel számolhatunk évente, míg a prevalencia 35/100 000/évre tehető.[7] Az incidencia növekedésének oka egyelőre nem ismert, de a képalkotó diagnosztikai lehetőségek javulása és a betegség szélesebb körű ismerete is szerepet játszhat. A NET emésztőrendszeren kívüli leggyakoribb kiindulási helye a bronchopulmonalis rendszer, aminek összesített előfordulása kevesebb mint a GEP-NET-ek harmada.[6] Bármilyen életkorban jelentkezhet a kórkép, de az ötödik évtized után a leggyakoribb, minimális férfi túlsúllyal. Az örökletes szindrómák kapcsán a betegség mintegy 15–20 évvel korábban jelenik meg, mint sporadikus NET esetén.[7]

Tünetek, klinikai kép

A NET sokszor tünetszegény, máskor a tünetek félrevezetők, ezért az első tünetek és a diagnózis felállítása között 5–7 év is eltelhet. A diagnózis időpontjában már gyakran, akár a betegek felében is, metasztatikus a betegség. A nem funkcionális, biológiailag aktív anyagot nem termelő NET esetén a daganat fokozatos növekedése, jelentős mérete miatt nem specifikus panaszokat vagy tüneteket okoz, mint például hasi fájdalom, görcs, hasmenés, hányinger, hányás, étvágytalanság, testsúlycsökkenés, obstrukciós icterus. A funkcionális NET-ek ezzel szemben már kis méret esetén is tüneteket okoznak a különböző hormonok (pl. inzulin, gasztrin, pancreas polipeptid, vazoaktív intestinalis peptid, glükagon, szomatosztatin) termelése miatt (*1. táblázat*).[8] Hangsúlyozni kell azonban, hogy a hasnyálmirigy-eredetű NET-ek kevesebb mint fele tartozik csak a funkcionálisan aktív csoportba. Metasztatikus betegségnél a nyirokcsomókban és a májban mutatható ki áttét legtöbbször.

Diagnosztika

A korai diagnosztikában különböző biomarkerek használatosak, mert azok a nem funkcionális NET-ek esetén is termelődnek. Közülük a kromogranin-A, a pancreas polipeptid és a neuronspecifikus enoláz a leginkább elterjedt. A funkcionális NET-ek esetén a termelt polipeptid is jól használható a diagnosztikában és a betegség követésében. A legfontosabb biomarker a

1. táblázat. A pancreaticus NET altípusai és jellemzői

Altípus	Incidencia	Malignizálódás kockázata	Kapcsolódó szindróma
Nem funkcionáló	>50%	>80%	Mechanikus problémák a tumortömeg miatt
Insulinoma	15–20%	<10%	Testtömeg-növekedés, hypoglykaemia
Gastrinoma	15%	>50%	Fájdalom, hasmenés, fekély, Zollinger–Ellison-szindróma
Hasnyálmirigypolipeptid-tumor (PP-oma)	8–10%	>60%	Fájdalom, fogyás, hasmenés
VIP-oma	2–5%	>50%	Acidózis, hőhullám, vizes hasmenés-hypoglykaemia-achlorhydria (WDHA) vagy Verner–Morrison-szindróma
Glucagonoma	1–2%	>70%	Cukorbetegség, cachexia, trombózis, nekrolitikus migráló erythema
Somatostatinoma	1%	>50%	Zsírszéklet, diabetes, epekövek, súlyvesztés
Bombesinoma	<1%	Bizonytalan	Nem specifikus, mivel stimulálja a gasztrin, a szomatosztatin, a hasnyálmirigy glikopeptidek, az inzulin, a glukagonok és a gyomor inhibitorikus peptidek felszabadulását
ACTH-oma	<1%	>95%	Cushing-szindróma
Egyéb ritka PNET	1–2%	Változó	A tünetek a daganat típusától függenek

2. táblázat. Kromogranin-A szérumszint-emelkedés egyéb okai

Ok	Részletek
Gyógyszerek	Protonpumpa-gátlók, H_2-receptor-antagonisták
Endokrin kórképek	Hyperparathyreosis, hyperthyreosis, phaeochromocytoma, hypophysistumorok, medullaris pajzsmirigyrák
Gasztroenterológiai kórképek	Krónikus atrófiás gastritis, pancreatitis, krónikus hepatitis, májzsugorodás
Kardiovaszkuláris betegségek	Akut coronaria szindróma, magas vérnyomás, szívelégtelenség, óriássejtes arteritis
Vesebetegség	Veseelégtelenség
Gyulladásos kórképek	Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), krónikus bronchitis, rheumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, szisztémás gyulladásos válaszreakció szindróma (SIRS)
Gastrointestinalis daganatok	Vastagbélrák, májsejtrák, hasnyálmirigy-adenocarcinoma
Egyéb daganatok	Emlőrák, petefészekrák, prosztatarák, kissejtes tüdőrák, neuroblastoma

kromogranin-A, a GEP-NET-ben szenvedő betegek 80–90%-ában mérhető, és nemcsak a diagnosztikában, de a követésben is jól használható. A kromogranin-A egy 48 kDa nagyságú szekretoros glikoprotein, az enterokromaffin sejtekben hormonszekréciótól függetlenül termelődik, rosszul differenciált karcinómák azonban már nem expresszálják. Szenzitivitása 60–90%, specificitása 68–100% között változik, gastrinoma esetén 100%, nem funkcionális hasnyálmirigy esetén 70% körüliek ezek az értékek.[4] GEP-NET-en kívül más betegségek, állapotok is okozhatják a kromogranin-A-szint emelkedését, amit az elkülönítő diagnosztikában figyelembe kell venni (*2. táblázat*).[5]

A tumorelhelyezkedés és -kiterjedés pontos ismerete a terápia megkezdéséhez nélkülözhetetlen. A képalkotó vizsgálóeljárások közül a hagyományos módszerek (transabdominalis UH, CT, MR) mellett angiográfia, nukleáris képalkotás (szomatosztatinreceptor-szcintigráfia, PET-CT, csontszcintigráfia), endoszkópos UH és különböző intraoperatív vizsgálatok is rendelkezésre állnak. Hagyományosan a szomatosztatinreceptor-szcintigráfia (SRS) SPECT-tel a NET-ek stádiummeghatározásában és lokalizációjában fontos szerepet játszik. A legnagyobb érzékenységű módszer azonban a PET-CT 68-galliummal jelölt szomatosztatinanalógok használatával, amelynek érzékenysége 86–100%, specificitása 79–100% között változik, kivéve az insulinoma esetét, ahol a szenzitivitás csak 25%-os.[2] A hasnyálmirigyből kiinduló NET-ek esetén első vonalbeli képalkotó módszer a PET-CT, de ha nem elérhető, SRS-SPECT a választandó módszer felső endoszkópiával és endoszkópos UH-val kiegészítve. Az endoszkópos UH elsősorban az egy cm alatti, hasnyálmirigyben elhelyezkedő NET-ek felismerésében hatékony. Egy közelmúltban megjelent metaanalízis szerint 25%-kal több daganatot ismert fel, mint a többi modalitás, ezért hasnyálmirigy-NET gyanújakor minden esetben ajánlott elvégzése.[3]

A szövettani diagnózisban a daganat differenciáltságának megállapítása alapvető fontosságú, mind a prognózis megítélésében, mind pedig a kezelés megválasztásában. Jelenleg a World Health Organization (WHO) 2010-es klasszifikációját használjuk GEP-NET esetén.[11] A beosztás szerint jól differenciált (G1 és G2) NET-et és rosszul differenciált (G3) neuroendokrin karcinómát (NEC) különböztetünk meg. A különböző grádusú tumorok elkülönítését a mitotikus aktivitás és a Ki-67 index megállapítása teszi lehetővé (*3. táblázat*).[7]

A daganat differenciáltsága mellett a TNM-stádium ismerete is fontos a kezelés megkezdéséhez és a kórjóslat felállításához, a beosztást mind az Európai Neuroendokrin Tumor Társaság (ENETS, http://www.enets.org), mind pedig az amerikai társaság (American

3. táblázat. GEP-NET WHO-klasszifikációja

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
Carcinoid	A) Jól differenciált NET	A) NET G1 (Ki-67 ≤2%)
	B) Jól differenciált NEC	B) NET G2 (Ki-67 3–20%)
	C) Rosszul differenciált NEC	C) NEC G3 (Ki-67 >20%)
Mucocarcinoid, kevert carcinoid-adenocarcinoma	Kevert exokrin-endokrin karcinóma	Kevert adeno-neuroendokrin karcinóma
Pszeudotumor laesiók	Tumorszerű laesiók	Hiperplasztikus és preneoplasztikus laesiók

NET: neuroendokrin tumor, NEC: neuroendokrin karcinóma

Joint Committee on Cancer, AJCC, https://cancerstaging.org/) rendszeresen frissíti.

Carcinoid szindróma

A carcinoid szindróma olyan tünetek együttesét jelenti, amiket a különböző NET-ek által termelt biológiailag aktív aminok, polipeptidek és prosztaglandinok okoznak. Az aminok közül elsősorban szerotonin, 5-hidroxi-triptofán, norepinefrin, dopamin és hisztamin túltermelése fordul elő. A polipeptidek közül a funkcionális NET-ek által termelt hormonokon kívül kallikrein, bradikinin, vazoaktív intestinalis peptid, tachikininek (pl. P-anyag, neurokinin-A) és kromogranin-A jelenik meg nagyobb mennyiségben. A szindróma a középbél eredetű NET-ek májmetasztázisai esetén fordul elő leggyakrabban, ritkán azonban áttétet még nem adó extraintestinalis NET esetén (elsősorban hörgő) is előfordulhat, amikor a szisztémás keringésbe a máj megkerülésével jutnak a daganat által termelt anyagok.

A tünetek közül a leggyakoribb (80% feletti) az epizodikus kipirulás, ami az arcon, nyakon, mellkason észlelhető elsősorban. Spontán fordul elő, de étkezés, alkoholfogyasztás vagy emocionális stressz is provokálhatja, és fél perctől órákig is tarthat. A hasmenés a másik vezető tünet, szekretoros típusú, jellemzően vizes, hirtelen jelentkező és sokszor görcsös hasi fájdalom kíséri. Hörgőspazmus a kipirulást kísérheti a betegek 10–20%-ában. A jobb szívfélben fibrotikus szövet plakkszerű lerakódásai okoznak billentyűbetegséget és hosszabb távon jobbszívfél-elégtelenséget. Fentieken kívül teleangiectasia, pellagra, retroperitonealis fibrosis is megjelenhet.

Kezelési lehetőségek

A kezelésnek kettős célja van: 1. a daganat eltávolítása vagy a növekedés, illetve terjedés megállítása vagy lassítása, valamint 2. a túlzott mennyiségű biológiailag aktív anyag termelése miatti tünetek enyhítése.

Kisméretű, nem metasztatikus tumorok sebészi eltávolítása javasolt. A hasnyálmirigyben lévő funkcionális NET-ek esetén még érinvázió jelenléte mellett is szóba jön, ha gyakorlott sebészek végzik a műtétet, mert nagy valószínűséggel eltávolítható a daganat.[2] Nem funkcionális NET esetén, 2 cm-nél kisebb daganatoknál (különösen alacsony Ki-67 index esetén) reális alternatíva a daganat követése is, mert sok esetben nem figyelhető meg progresszió. Funkcionális daganatok esetén, amennyiben műtét nem lehetséges, endoszkópos vagy percutan ablatív eljárások jönnek szóba (alkoholinjektálás, rádiófrekvenciás abláció).[2] Gastroduodenalis NET esetén a 2 cm-nél kisebb laesiók általában endoszkóposan eltávolíthatók, a 2 cm-nél nagyobb laesiókat viszont sebészileg kell eltávolítani, ha nincs távoli metasztázis.[1]

Nem reszekálható NET esetén a szomatosztatinanalóg-kezelés a választandó. Az octreotid vagy lanreotid hosszú hatású kiszerelései egyrészt a tüneteket csökkentik funkcionális NET-ek esetén, másrészt antiproliferációs hatásuk miatt a nem funkcionális NET-ek esetén is első vonalbeli kezelésként javasoltak.[10] Gastrinoma esetén hosszú távú protonpumpagátló-kezelés, insulinoma esetén diazoxidkezelés jön szóba. Az insulinomás betegek egy részének állapota a szomatosztatinanalóg-kezelésre rosszabbodhat, ezekben az esetekben az mTOR-gátló everolimus adása lehet hatékony.[2]

Májmetasztázisok esetén, amennyiben primer folyamat nem ismert és a májon kívül nem mutatható ki daganat, G1 és G2 típusú NET fennállásakor limitált betegségnél a májmetasztázis(ok) eltávolítása vagy sebészi kontraindikáció esetén ablatív kezelés jön szóba. Kiterjedtebb betegségben transzarteriális kemoembolizáció, szomatosztatinanalóg, everolimus, sunitinib, válogatott esetekben májátültetés lehet megoldás.[10] Távoli metasztázisoknál, amennyiben a daganat szomatosztatinreceptor-expresszója magas, radioaktív anyaggal jelölt szomatosztatinanalóg adása II. fázisú klinikai vizsgálatok alapján hatékony lehet, jelenleg III. fázisú vizsgálatban hasonlítják össze octreotid adásával.[2]

Prognózis

A WHO 2010-es klasszifikációja a várható prognózist is jól meghatározza. Az ötéves átlagos túlélés G1 NET esetén 95,7%, G2 NET esetén 73,4%, míg G3 NEC esetén csak 27,7%.[9] A TNM-stádium hasonló prognosztikai értékű, hasnyálmirigyből kiinduló NET esetén például az ötéves átlagos túlélés 92%, 84%, 81% és 57% I., II., III. és IV. stádiumban.[12]

Összegzés

A NET sokszor tünetszegény, máskor a tünetek félrevezetők, ezért az első tünetek és a diagnózis felállítása között 5–7 év is eltelhet. A diagnózis időpontjában már gyakran metasztatikus a betegség. A betegség kimenetele multidiszciplináris együttműködéssel és számos palliatív kezelési lehetőséggel javítható, de az egyedüli kuratív kezelést a sebészeti eltávolítás biztosítja.

Köszönetnyilvánítás
A jelen tudományos közleményt a szerző a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szenteli.

Irodalom

1. **Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P, Vienna Consensus Conference participants:** ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016; **103:** 119-124.
2. **Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Kloppel**

G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT, Vienna Consensus Conference participants: ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2016; 1**03:** 153-171.

3. **James PD, Tsolakis AV, Zhang M, Belletrutti PJ, Mohamed R, Roberts DJ, Heitman SJ:** Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2015; **81:** 848-856 e841.
4. **Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; **9:** 61-72.
5. **Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M:** Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. Ann Surg Oncol 2010; **17:** 2427-2443.
6. **Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M, Group EGW:** Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; **23 (Suppl 7):** vii120-123.
7. **Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW:** Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; **23 (Suppl 7):** vii124-130.
8. **Ong SL, Garcea G, Pollard CA, Furness PN, Steward WP, Rajesh A, Spencer L, Lloyd DM, Berry DP, Dennison AR:** A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. Pancreatology 2009; **9:** 583-600.
9. **Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Rocken C, Rindi G, Wiedenmann B:** Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 2008; **113:** 256-265.
10. **Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Oberg K, Vienna Consensus Conference participants:** ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 2016; **103:** 172-185.
11. **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.
12. **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.

Levelezési cím: Dr. Vincze Áron
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Ifjúság u. 13.
e-mail: vincze.aron@pte.hu

AZ ÍZÜLETI GYULLADÁS KORUNK NÉPBETEGSÉGE: MÚLT, JELEN ÉS JÖVŐBELI TERÁPIÁS PERSPEKTÍVÁK

Dr. Borbély Éva[(1)], Dr. Helyes Zsuzsanna[(1, 2)]

(1) Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szentágothai János Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológia Kutatócsoport és Idegtudományi Centrum
(2) MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A rheumatoid arthritis autoimmun eredetű, krónikus, progresszív sokízületi gyulladás, amely elsősorban a kéz és a láb kis ízületeit érinti, és az ízületek destrukciója és deformitása révén a betegek fájdalmát, mozgáskorlátozottságát és életminőségük jelentős romlását idézi elő. A legelső bizonyítékok a betegség létezésére a Krisztus előtti 6000 és 3000 közötti időszakból, az USA-ból származnak, valószínűleg innen terjedt el a betegség a világ többi részére. Számos művész örökítette meg a jellegzetes elváltozásokat művein a XVI–XIX. századokban, a betegség elnevezése azonban csak 1859-ben született meg. Az ízületi tok és a synovium nagyon gazdag érző beidegzéssel rendelkeznek. Ezek egy része kapszaicinérzékeny érzőideg-végződés. Közös jellemzőjük, hogy nemcsak a fájdalmat közvetítik, hanem a belőlük felszabaduló mediátorok a beidegzés helyén a gyulladást fokozzák, ugyanakkor szisztémásan gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatásokat is kifejtenek. A rheumatoid arthritis kezelésében óriási előrelépés történt az utóbbi évtizedekben. A bázisterápiás szerek közül továbbra is a methotrexat az elsőként választandó szer, ám hatástalansága esetén a biológiai terápia keretében számos különböző hatásmechanizmusú, igen hatékony gyógyszer közül választhatunk. Mindezek ellenére továbbra is rendkívül intenzív gyógyszerfejlesztési törekvések vannak ezen a területen. Ennek okai, hogy a forgalomban lévő szerek a fájdalmat nagyon kevéssé, vagy egyáltalán nem csillapítják, valamint számos súlyos mellékhatásuk hosszú távú alkalmazásukat korlátozza. Ígéretes saját fejlesztési irányaink az érzőideg-végződéseken, az ereken és az immunsejteken egyaránt megtalálható szomatosztatin-4-receptorok stimulálása, valamint a gyulladás- és fájdalomkeltő szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz enzim gátlása.***

Kulcsszavak: ***krónikus ízületi gyulladás, rheumatoid arthritis, neurogén gyulladás, bázisterápiás szerek, fájdalomcsillapítás, biológiai terápia***

Borbély É, Helyes Zs: THE GLOBAL BURDEN OF ARTHRITIS: PAST, PRESENT AND FUTURE PERSPECTIVES

SUMMARY: ***Rheumatoid arthritis is an autoimmune, chronic, progressive polyarthritis, affecting mainly the small joints of the hands and the feet. It causes the destruction and deformity of the joints which leads to pain, disability and massive deterioration of the quality of life. The first archeological evidence of the disease was found in a skeleton in the USA that originated from the period between 6000 and 3000 BC, and it is likely to spread from there to the rest of the world. Several painters and poets demonstrated the typical phenomena of the disease between the XVIth and XIXth centuries, but this name was only determined in 1859. The peripheral sensory nervous system densely innervates the joint capsule and synovial tissue, its approximately 60-70% belongs to the population of capsaicin-sensitive peptidergic fibers. These nerves are not only responsible for pain, but also release sensory neuropeptides that induce vasodilatation, plasma protein extravasation (neurogenic inflammation) and recruitment of inflammatory cells. Furthermore, they also exert systemic anti-inflammatory and analgesic effects. The therapy of rheumatoid arthritis has remarkably improved in the last decades. The first-line drug is methotraxate, but in case of inappropriate clinical responses or toxicity, a plethora of effective novel biological therapy with different mechanism of actions is also available. However, there are intensive drug developmental efforts all over the world to find new compounds for the treatment of rheumatoid arthritis and related pain. It is still an unmet medical need, because the presently available drugs do not or very moderately relieve pain, and they exert severe side effects. Our preclinical research focuses on small molecule agonists of the somatostatin 4 receptor localized on the sensory nerve terminals, vasculature and immune cells, as well as inhibitors of the semicarbazid-sensitive amine-oxidase enzyme producing inflammatory and pain-evoking mediators.***

Keywords: ***chronic joint inflammation, rheumatoid arthritis, neurogenic inflammation, disease-modifying anti-rheumatic drugs, pain relief, biological therapy***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *247–259.*

Az ízületi gyulladás korunk népbetegsége. Azon túl, hogy rendkívül komplex kórélettani folyamatok állnak a hátterében, a témaválasztás aktualitását az adja, hogy 2016-ban a Nemzetközi Fájdalom Társaság (International Association for the Study of Pain) hívó szava az ízületi gyulladáshoz kapcsolódó fájdalom volt.[24] Külön hangsúlyt fektetnek erre nemzetközi szinten, mivel bár a gyulladásos folyamatok kezelésében az elmúlt 10–15 évben sok áttörést hozott a biológiai terápiás szerek bevezetése, azonban ezek sajnos a fájdalomra nem vagy csak sokkal kevésbé hatnak. Egyértelmű tehát, hogy ez a terület nagyon aktuális és fontos.

A gyulladás öt fő tünetét, amelyek a *dolor* (fájdalom), *rubor* (pirosság), *calor* (melegség), *tumor* (duzzanat), *functio laesa* (működéskiesés), már az ókorban leírták (Celsus, Galenus) és ez a meghatározás azóta is megállja a helyét. A fájdalom az egyik legnehezebben kezelhető tényező arthritisben.

A krónikus ízületi gyulladásnak sok típusa ismert, elkülönítő diagnosztikájuk összetett (*1. táblázat*).[32] Fontos szempont az érintett ízületek helye, a fájdalom jelentkezése és a betegségre jellemző bőrtünetek vagy laboratóriumi paraméterek. Számtalan formája közül az egyik leggyakoribb a szerteágazó és súlyos klinikai képpel járó betegség, a rheumatoid arthritis (RA). Magyarországon összesen mintegy 70–80 ezer beteg (nők és férfiak aránya 3 : 1) érintettségével számolhatunk, világszerte 0,5–1% az előfordulási gyakorisága. Az RA autoimmun eredetű, krónikus progresszív sokízületi gyulladás (polyarthritis), amely elsősorban a kéz és a láb kis ízületeit érinti, és az ízületek destrukciója és deformitása révén fájdalmat, mozgáskorlátozottságot és az életminőség jelentős romlását idézi elő.[23] Nagyon jellegzetes ízületi tünetei vannak, de a betegség nem csak az ízületeket érinti, hanem számos más szervrendszert, többek között a tüdőt, a vesét és a beleket is (1. táblázat). Ezek az extraarticularis megnyilvánulások és ízületi deformitások ma már egyre ritkábban fordulnak elő, csak abban az esetben, ha a betegség nem kerül időben diagnosztizálásra és a megfelelő kezelést nem indítják el időben.

Történeti áttekintés, a rheumatoid arthritis megjelenése a művészetben

Régóta ismerjük, hogy van arthritis, arthritises fájdalom. Maga az elnevezés is görög szóból származik: a *rheumosz* folyadékot, az *arthros* ízületet jelent, az *„itis”* pedig a gyulladásos folyamatokra utal.

Az RA történelme nagyon régre nyúlik vissza. Ízületi gyulladásra vonatkozó leírások már az ókorból (Egyiptom, Görögország) is vannak, azonban a legelső bizonyítékok az RA létezésére a Krisztus előtti 6000 és 3000 közötti időszakból származnak. Az USA-ban, Alabamában, találtak olyan csontmaradványokat, amelyek RA egyértelmű jeleit mutatták (*1. ábra*).[29, 38] Az RA első művészeti ábrázolásai az 1500-as években, Amerika felfedezését követően jelentek meg, és ezek egyértelműen bizonyítják a betegség előfordulását az európai kontinensen is. Az RA-ra vonatkozó első orvo-



1. ábra. A rheumatoid arthritis történelmének legfontosabb állomásai (Scher és Abramson, 2011 alapján). Az amerikai kontinens felfedezése előtti időkből csak az USA-ban találhatók bizonyítottan RA-ra utaló csontmaradványok. 1492 után számos európai művészeti alkotáson is megjelenik a betegség. Az első orvosi publikáció az RA-ra vonatkozóan Augustin Jacob Landré-Beauvais-tól (1772–1840) származik 1800-ból („La goutte asthénique primitive”), az elnevezés azonban csak 1859-ben született meg, Alfred Baring Gerod-nak köszönhetően. Afrikában és Ázsiában csak a XX. században jelent meg a betegség

1. táblázat. Ízületi gyulladások differenciáldiagnosztikája.
Az ízületi gyulladások leggyakoribb formái, jellegzetes tüneteik és a legfőbb laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok, amelyek segítenek az elkülönítésükben

Kórkép	Tünetek	Elkülönítő vizsgálatok
Rheumatoid arthritis (RA)	Legtöbbször a csuklók, kéz (MCP, PIP) és láb kis ízületeinek, térdek szimmetrikus polyarthritiseként jelentkezik. Reggeli ízületi merevség jellemzi, amely általában 1 óránál tovább tart. Krónikus esetben a kezek jellegzetes elváltozásai („hattyúnyak"-, „gomblyuk"-deformitás) alakulhatnak ki. Számos extraarticularis tünet (tüdőfibrosis, vasculitis a vesében, belekben) felléphet	Reumatoid faktor (RF), anti-CCP antitest pozitivitás. Gyorsult süllyedés, emelkedett CRP-szint, leukocytosis. Röntgen: periarticularis, sávos osteopenia, marginális erózió
Osteoarthritis (OA)	A prevalencia az életkor előrehaladtával nő. Leggyakrabban érintett ízületek: térd, csípő, kezek, ágyéki és nyaki gerincszakasz. Jellemző az ízületi fájdalom és merevség (mozgatás elején), ami terhelésre súlyosbodik. Nincs reggeli merevség, vagy 15 percnél rövidebb ideig tart	Röntgen: ízületi rés beszűkülése, subchondralis sclerosis, osteophyták
Arthritis psoriatica (PsA)	Általában a kéz és láb kis ízületeit érinti, de kevésbé szimmetrikus, mint RA-ban és kevesebb, mint öt ízület érintett. A distalis interphalangealis ízület is gyakran érintett. A betegek több, mint 90%-ában a psoriasis bőrtünetei is megtalálhatók. Gyakori egy ujj vagy az öregujj dactylitise	A legtöbb eset szeronegatív, de néhány esetben az RF alacsony szintje mérhető. Bőrbiopszia psoriasist mutathat
Szisztémás lupus erythematosus (SLE)	Kéz és láb kis ízületeiben jelentkezhet (polyarthiris/polyarthralgia). Az RA-val szemben általában nem deformáló az arthritis	Süllyedés gyorsult, a CRP-szint normális lehet. SLE antitest (pl. ANA-) pozitivitás. Röntgen: eróziók általában nem láthatók
Köszvény	Gyakran az első metatarsophalangealis ízületnél, éjszaka és kifejezett gyulladásos jelekkel kezdődik. Férfiakban gyakoribb. Sokszor metabolikus szindrómához társul. Krónikus fennálláskor erozív polyarthritis alakulhat ki	Vérben magas húgysavszint. Ízületben urátkristályok és erózió
Spondylitis ankylopoetica	Általában mono- vagy oligoarthritis formájában jelentkezik. A hát merevsége (sacroiliacalis ízületek érintettsége) jellegzetes	HLA-B27 antigén hordozás jellemző
Fertőző betegségekhez kapcsolódó arthritis	Az ízületek direkt fertőzése ritka, gyakoribb a reaktív arthritis, ami szimmetrikus kéz és láb ízületi gyulladás formájában jelentkezhet. Vírusok (rubeola, arbovírus) és baktériumok (gonococcus, Borrelia burgdorferi)	Általában gyorsult süllyedéssel és emelkedett CRP-szinttel jár. A legtöbb 6 héten belül gyógyul és nincs hosszú távú hatása

si publikáció Augustin Jacob Landré-Beauvais-tól (1772–1840) származik 1800-ból („La goutte asthénique primitive"), azonban a ma is használt elnevezés csak 1859-ben született Alfred Baring Gerod-nak köszönhetően. Az első dokumentált esetek Ázsiában és Afrikában sokkal később, a XX. század közepétől jelentek meg, ami azt mutatja, hogy egyáltalán nem volt egységes a betegség elterjedése a világ különböző területein.

Az ízületi gyulladás és az ezzel kapcsolatos fájdalom ábrázolására a művészetben számos szemléletes példát láthatunk a XV. század végétől. Az egyik legrégebbi RA ábrázolás egy ismeretlen dél-francia mesterhez köthető, aki az Avignoni Pieta (XV. század) című híres festményén szépen ábrázolja a duzzadt ízületeket, az eldeformálódott kezet. A kor további vallásos témájú festményein is megjelenik az RA: Michelangelo Merisi da Caravaggio (1573–1610) Márta és Mária Magdolna című festményén (1598) is feltűnik az ujjak deformitása, azonban sokkal súlyosabb degenerációt ábrázol Albrecht Dürer (1471–1528) Szent Péter és Szent János nyomorékokat gyógyít című festményén (1513) (*2. ábra*). Később Peter Paul Rubens (1577–1640), flamand festőművész több festményén is láthatjuk az RA jeleit. A Loyolai Szent Ignác csodatételei (1618) és a Három grácia (1636–38) a legkiemelkedőbb alkotások ezek közül (*3. ábra*). Megjegyzendő, hogy a művész valószínűleg maga is RA-ban szenvedett, erre utal 1638-ban készült, saját magát ábrázoló képe. További szép példája a jellegzetes kézdeformitások ábrázolásának az úgyszintén flamand festő, Frans Hals (1580–1666) Pieter van den Broecke (1633) című alkotása, valamint a világhírű posztimpresszionista festő, Vincent van Gogh (1873–1890), Joseph Roulin pos-



2. ábra. A legrégebbi európai rheumatoid arthritis ábrázolások. Avignoni Pieta (ismeretlen festő műve, XV. század; bal felső kép), Michelangelo Merisi da Caravaggio (1573–1610) Márta és Mária Magdolna című festménye (1598; bal alsó kép), Albrecht Dürer (1471–1528) Szent Péter és Szent János nyomorékokat gyógyít című festménye (1513; jobb oldali kép). Kinagyítva láthatóak a duzzadt, deformált ízületek

tás portréja (1888) (3. ábra). Természetesen ezeken kívül is még számos alkotást találunk, amelyek vélhetően RA-s elváltozásokat mutatnak be.[12, 26]

Nemcsak a képzőművészetben, hanem az irodalomban is találunk az RA-t megjelenítő alkotást, Szabó Lőrinc 1955-ből származó „Sokízületi gyulladás" című versében rendkívül kifejező leírását találjuk annak, hogy a betegség mekkora fájdalmat és szenvedést jelent az érintetteknek.

A költő így fogalmaz:

Szúró csizmáit, lángoló
kesztyűit térdig, könyökig
rám húzta a fájdalom, és
kegyetlen dróthuzalait

csontjaimon átverve úgy
összevarrt, oly förtelmesen,
hogy izzó öltések alatt
üvölt most minden idegem.

Ezek az üvöltő jajok
ma az én csalogányaim
és pacsirtáim, ez a sok
égbetrillázó, buta kín,

ez a sok sajgó dagadás,
ez a sok áradt rém, ezek
a villámló térdek s bokák,
ezek a mennydörgő kezek,

ezek hasogatják agyam
és csak kínjaim tudata
emlékeztet még néha rá,
hogy ember voltam valaha.

Maga Szabó Lőrinc saját tapasztalatból írhatta a verset, hiszen ismeretes, hogy ő is RA-ban szenvedett. Az említetteken kívül még számos híres művész szenvedett RA-ban, kiemelendő közülük Pierre-Auguste Renoir (1841–1919), francia impresszionista festő és



3. ábra. Rheumatoid arthritis ábrázolások híres festők ismert művein. Peter Paul Rubens (1577–1640) Loyolai Szent Ignác csodatételei (1618; bal felső kép) és a Három grácia (1636–38; jobb felső kép) című művei. Frans Hals (1580 körül–1666) Pieter van den Broecke (1633; bal alsó kép) című alkotása és Vincent van Gogh (1873–1890), Joseph Roulin postás portréja (1888; jobb alsó kép) című festménye. Kinagyítva láthatóak a duzzadt, deformált ízületek



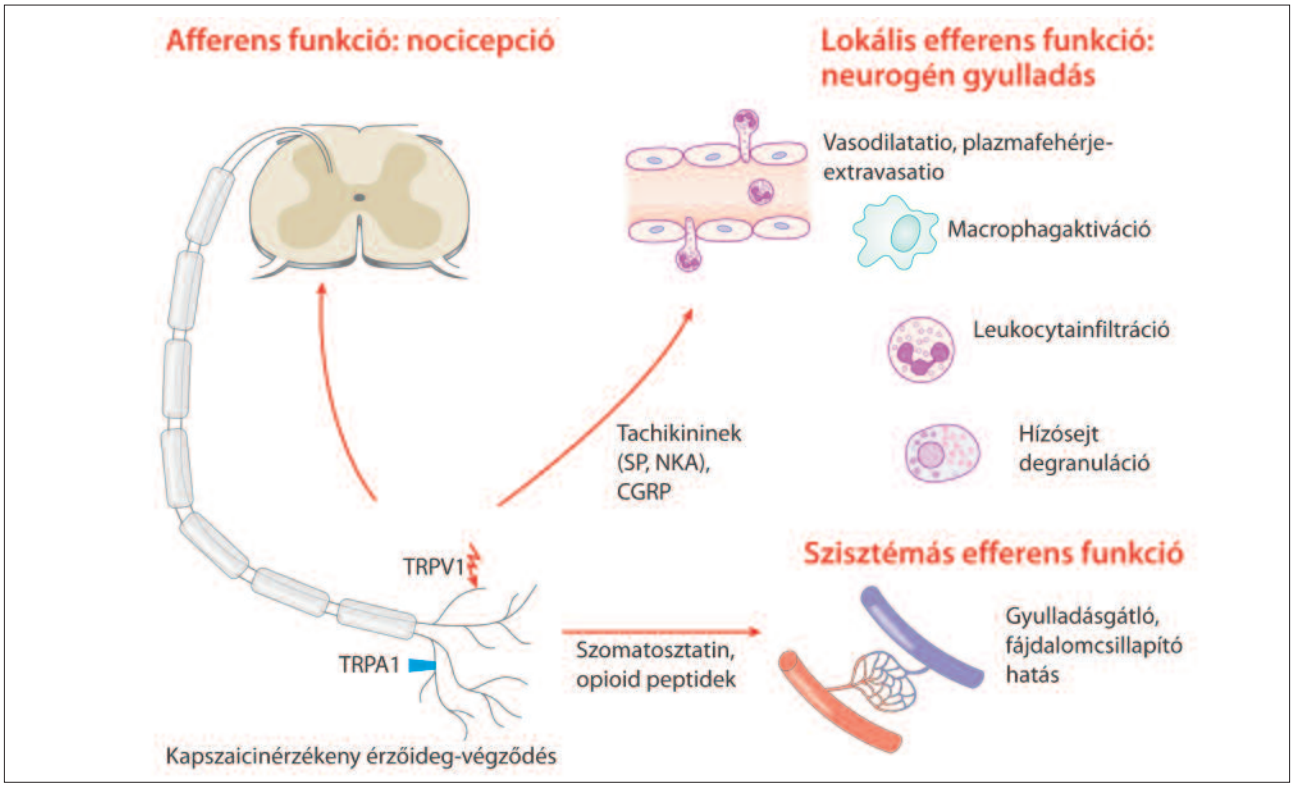
4. ábra. Híres emberek, akik rheumatoid arthritisben szenvedtek. Pierre-Auguste Renoir (1841–1919; bal felső kép), Raoul Dufy (1877–1953; jobb felső kép) francia festők, Édith Piaf (1915–1963; középső kép) francia énekesnő és Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910–1994, alsó kép) brit vegyész, kémikus, krisztallográfus

Raoul Dufy (1877–1953), francia fauvista festő, akik e betegség különösen súlyos formájában szenvedtek. Kivételes tehetségüknek és alkotásvágyuknak azonban még ez sem tudott határt szabni, súlyosan deformált kezükbe illesztett ecsettel is készítettek műveket, ahogy ezt a korabeli festmények és fotók meg is örökítették (*4. ábra*).

Más területekről is említhető neves RA-s beteg, például az összetéveszthetetlen hangú Édith Piaf (1915–1963) francia sanzonénekesnő, valamint a kémiai Nobel-díjjal jutalmazott Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910–1994) brit vegyész, kémikus, krisztallográfus. Mindkettőjük fényképén jól láthatók az RA végstádiumára jellemző súlyos deformitások (*4. ábra*).

A krónikus ízületi gyulladás hátterében álló komplex szenzoros-immun interakciók

A krónikus ízületi gyulladásos megbetegedések minden típusában közös, hogy a fájdalom az egyik vezető tünet, és hátterében nagyon komplex, az érzőidegeket, az immunsejteket és az ereket érintő folyamatok állnak. A pontos mechanizmusok felderítése nagyon fontos az új gyógyszercélpontok azonosítása érdekében. Az immunológiai folyamatokkal, az immunsejtek szignalizációs útvonalaival kapcsolatban az utóbbi évtizedben egyre több új felfedezés született, amely a terápiában is áttörést hozott.[30] Ezzel szemben a szenzoros-immun-vaszkuláris interakciókról, az érző idegvégződések aktivációs, szenzitizációs mechanizmusairól és szerepéről sokkal kevesebbet tudunk, pedig az ízületi tok és a synovium nagyon gazdagon ellátott érzőidegekkel. A szenzoros neuronok körülbelül kétharmada az úgynevezett kapszaicinérzékeny érző idegsejt. Ez a kapszaicinérzékeny populáció a paprika csípős anyagával, a kapszaicinnel, szelektíven izgatható, illetve nagy dózisban alkalmazva szelektíven gátolható. Ezek a kapszaicinérzékeny érzőidegek azért különlegesek, mert nemcsak a fájdalmat közvetítik (klasszikus afferens funkció), hanem belőlük felszabadulnak olyan mediátorok (neuropeptidek), amelyek a fájdalomérző funkción kívül a beidegzés helyén a gyulladást fokozzák, értágulatot, oedemát és a gyulladásos sejtek infiltrációját okozzák (lokális efferens hatás). Ezt nevezzük neurogén gyulladásnak.[18, 20, 25] Ilyen jelenséget tapasztalhatunk, amikor csípős paprikát eszünk vagy érintünk. Az alkalmazás helyén egyrészt érezzük ezt a csípős érzetet, másrészt ki is pirul a bőr vagy a nyálka-



5. ábra. A kapszaicinérzékeny érzőideg-végződések hármas funkciója. A rajtuk lévő receptorok aktiválásának következményeként ezek az idegvégződések is fájdalmat közvetítenek (afferens funkció), azonban a belőlük felszabaduló neuropeptidek a beidegzés helyén a gyulladást fokozzák, értágulatot, oedemát és a gyulladásos sejtek infiltrációját okozzák (lokális efferens funkció, más néven neurogén gyulladás). Ugyanakkor felszabadulnak olyan mediátorok is, amelyek bekerülnek a keringésbe, és gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatásokat fejtenek ki (szisztémás efferens funkció). TRPV1: tranziens receptor potenciál vanilloid 1; TRPA1: tranziens receptor potenciál ankirin 1; SP: P-anyag, NKA: neurokinin A, CGRP: kalcitonin gén rokon peptid

hártya, és duzzanat is keletkezik. Ugyanakkor felszabadulnak ezekből az érzőidegekből olyan mediátorok is, amelyek bekerülnek a keringésbe, és gyulladásgátló, fájdalomcsillapító hatásokat fejtenek ki (szisztémás efferens funkció) (*5. ábra*).[41, 43] E jelenség magyarázza azt is, hogy a csípős paprikás pakolásokat, kapszaicines kenőcsöket régóta alkalmazzák a gyulladásos folyamatok, fájdalmas ízületi bántalmak kezelésére. Ezen idegvégződések pontos aktivációs és gátlási mechanizmusainak felderítése, valamint a belőlük felszabaduló fájdalom- és gyulladáscsökkentő mediátorok azonosítása kutatócsoportunk célja, amely teljesen új terápiás perspektívákat nyithat a krónikus arthritises fájdalom kezelésére.[3, 19, 21] Ez egy különösen ígéretes irány, mivel ezeken az érzőideg-végződéseken történő szelektív hatás képes a fájdalmat és a gyulladásos folyamatokat egyszerre gátolni. Ezek a kapszaicinérzékeny érzőidegek számos egyéb szervet is innerválnak, így nem csak az ízületi gyulladásokban játszanak fontos szerepet. Egyéb gyulladásos betegségekben is részt vesznek, többek között a krónikus obstruktív tüdőbetegségben, asztmában, migrénben, bőr- és bélgyulladásos folyamatokban, de az arthritis kiemelt terület.[35]

Az RA modern kezelése

Az RA kezelése az elmúlt évtizedekben nagy változásokon ment keresztül. Ezen időszakban jelentősen visszaszorult vagy meg is szűnt számos gyógyszer használata, amik korábban nagy jelentőségűek voltak a terápiában, arany standardnak számítottak. Ezek közé tartoznak az aranyvegyületek, a D-penicillamin, a hydroxychloroquin vagy a tumorterápiában is jól ismert cyclophosphamid. Mindegyik vegyületről elmondható, hogy igen súlyos mellékhatásai vannak, amelyek közül kiemelendő a csontvelő-depresszió, a vesekárosodás és a thrombocytopenia. A kezelés még ma is óriási kihívást jelent, de minden esetben a cél a remisszió elérése, vagy ha ez nem lehetséges, a gyulladás és a fájdalom jelentős mérséklése. Ennek érdekében alkalmazhatunk tüneti terápiát, amely főként a fájdalom csillapítását célozza, illetve oki terápiát, amellyel a betegség hátterében álló kóros immunológiai folyamatokat kívánjuk megfékezni. Erre alkalmasak az ún. bázisterápiás szerek (disease-modifying antirheumatic drugs: DMARD). A terápia hatásosságának fokozása érdekében jól bevált módszerek a gyógytorna, a fizikoterápia és különösen Magyarországon a balneoterápia, amelyek kiegészítik a gyógyszeres terápiát és a beteg mozgásképességét és közérzetét is nagyban javítják.

A betegség lefolyása 4 stádiumra bontható: iniciáció (betegségkezdet), gyulladás, önfenntartás, destrukció.[5] Elsőként a gyulladásos jelek lesznek láthatók, de a fájdalom akár már sokkal korábban, lappangva is megjelenhet. A fájdalom aztán tartóssá és krónikussá válik. Ha a betegség nincs megfelelően kezelve, akkor a negyedik fázisban már a destruktív, deformált ízületeket láthatjuk, és sok esetben a betegek egy része mozgáskorlátozottá, sőt mozgásképtelenné válhat. Hangsúlyozni kell, hogy bár a gyulladásos folyamat, a deformitás, a szöveti destrukció viszonylag jól kezelhető a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel, a fájdalom azonban nem. A fájdalom már évekkel az első gyulladásos jelek megjelenése előtt jelentkezhet, és gyakran azok elmúltával is megmarad, ami egyértelműen centrális szenzitizációs mechanizmusokkal magyarázható.[31]

A fájdalom csillapítására évtizedek óta nem sikerült új hatásmechanizmusú gyógyszereket bevezetni, így tüneti szerként nem szteroid és szteroid típusú gyulladásgátlók közül választhatunk. A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) mellékhatásai többek között orrdugulás, szívfrekvencia-növekedés, hörgőszűkület, gyomor-bél rendszeri mellékhatások, mint a hányinger,

2. táblázat. A rheumatoid arthritis kezelési sémája

[2016. évi European League Against Rheumatism (EULAR) ajánlás, Smolen és mtsai, 2017 alapján]. Minden szinten a cél a javulás elérése 3, remisszió elérése 6 hónapon belül. Ha a remisszió nem érhető el, az alacsony betegségaktivitás a cél. Hatékony terápia esetén a kezelés folytatása, ill. remisszióban dóziscsökkentés a teendő.

1. szint (RA diagnózisának felállítása után)	Methotrexat + kortikoszteroid (ha a methotrexat nem kontraindikált)
	Leflunomid vagy sulfasalazin + kortikoszteroid (ha a methotrexat kontraindikált)
2. szint (1. szint ineffektivitás vagy intolerancia miatti sikertelensége esetén)	Váltás vagy kombináció egy második csDMARD-dal (leflunomid/sulfasalazin/methotrexat magában vagy kombinációban) (+ kortikoszteroid) (ha prognosztikailag kedvezőtlen faktorok* nincsenek jelen)
	Kombináció bDMARD-dal (jelenlegi gyakorlat) vagy JAK-inhibitorral (ha prognosztikailag kedvezőtlen faktorok* vannak jelen)
3. szint (2. szint ineffektivitás vagy intolerancia miatti sikertelensége esetén)	Váltás bármely bDMARD-ra (abatacept/rituximab/tocilizumab/TNF -gátló) vagy JAK-inhibitorra
	Másik bDMARD vagy tsDMARD választása (ha az előzőek sikertelenek voltak)

* magas RF/ACPA, magas betegségaktivitás, korai ízületi károsodás, 2 DMARD hatástalansága

RF: reumafaktor; ACPA: citrullinált protein elleni antitest; DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs (bázisterápiás szer); bDMARD: biológiai DMARD; csDMARD: konvencionális szintetikus DMARD; TNF: tumornekrózis faktor; tsDMARD: targeted/célzott szintetikus DMARD; JAK: Janus-kináz

hányás, gyomornyálkahártya-károsodás, akár fekélyképződés, testszerte viszkető kiütések, véres széklet, vesekárosodás. A szteroidok igen hatékony gyulladásgátlók és immunszuppresszánsok, de még több és súlyosabb mellékhatást váltanak ki, mint az NSAID-ok. A számos nem kívánt hatás közül kiemelendő a vérnyomás-emelkedés, szürke hályog, jellegzetes, hasi jellegű elhízás, fokozott vérzéshajlam, sebgyógyulási problémák, izomvesztés, vesekárosodás. Különösen fontosak ezek a súlyos mellékhatások azért is, mert ebben az esetben hosszan tartó kezelés szükséges.

A bázisterápiás szereket az utóbbi 10–15 évben pontosan meghatározott indikációk, előírások alapján lehet jól alkalmazni (*2. táblázat*). Minden nemzetközi ajánlás alapján az elsőként választandó szer a methotrexat, kivéve, ha intolerancia lép fel, ilyenkor leflunomid vagy sulfasalazin adható. Fontos az egyidejű, rövid távú gyulladáscsökkentő (általában glükokortikoid) szedése is, amely bizonyítottan növeli a konvencionális DMARD-terápia hatékonyságát. Terápiarezisztens esetekben a különböző konvencionális szintetikus bázisterápiás (csDMARD) szerek kombinációja vagy a jelenlegi legmodernebb terápia, a biológiai bázisterápiás szerek (bDMARD) adása szükséges.[39] A bDMARD-ok bevezetése az utóbbi 20 év intenzív arthritiskutatásainak köszönhető. Ezek olyan citokinek, szignalizációs kis molekulák (interleukinok, TNFα) hatását célozzák, amelyek kulcsszerepet játszanak a gyulladásos és immunfolyamatokban (*3. táblázat*). A hagyományos kezelésre nem jól reagáló esetekben jó eredményt lehet velük elérni, de ezek mellékhatásprofilja is kedvezőtlen: fokozzák a fertőzéshajlamot, influenzaszerű tüneteket okoznak, más autoimmun betegségek is társulhatnak az alapbetegség mellé.[27]

3. táblázat. Magyarországon forgalomban lévő bDMARD-ok.
A gyógyszerek nemzetközi (generikus) és gyári neve(i), valamint a hatásmechanizmusok

Generikus név	Gyári név	Hatásmechanizmus
infliximab	Remicade/Remsima/ Inflectra/Flixabi	TNFα-ellenes monoklonális antitest
adalimumab	Humira	TNFα-ellenes monoklonális antitest
golimumab	Simponi	TNFα-ellenes monoklonális antitest
certolizumab pegol	Cimzia	TNFα-ellenes monoklonális antitest
etanercept	Enbrel/Lifmior/ Benepali	TNFα-receptor fúziós protein
anakinra	Kineret	IL-1-receptor fúziós protein
tocilizumab	RoActemra	IL-6-receptor-ellenes monoklonális antitest
abatacept	Orencia	CD80/86 (T–sejt-) ellenes monoklonális antitest
rituximab	MabThera/Truxima	CD20- (B–sejt-) ellenes monoklonális antitest

TNFα: tumornekrózis faktor-alfa; IL: interleukin; CD: cluster of differentiation

Új hatásmechanizmusú gyógyszerek kifejlesztésének szükségessé, új fejlesztési irányok, jövőbeli perspektívák

Bár óriási előrelépés történt az RA kezelésében, főleg a biológiai terápiás területeken, továbbra is rendkívül intenzív gyógyszerfejlesztési törekvések vannak ezen a területen. Ennek okai, hogy a forgalomban lévő szerek a fájdalmat nagyon kevéssé vagy egyáltalán nem csillapítják, valamint súlyos mellékhatásaik hosszú távú alkalmazásukat korlátozza. Jelenleg a biológiai terápiás szerek mellékhatásainak csak egy részét ismerjük, hiszen ezek a szerek nem régóta vannak forgalomban.

2014-ben több mint 90 új szert vizsgáltak különböző fázisú klinikai vizsgálatokban az ízületeket érintő megbetegedések kezelésére, és ebből több mint 50 az RA kezelését célozza. Ezek között szerepel számos biohasonló készítmény is, de sok új hatásmechanizmusú gyógyszert is vizsgálnak (*4. táblázat*). Vannak közöttük tirozinkinázokat és granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktort (GM-CSF) gátló vegyületek, de egyelőre a legígéretesebbnek a Janus-kináz-gátlók, valamint az interleukin-6 (IL-6) és receptorának gátlói látszanak.[4, 6, 22]

Munkacsoportunk az elmúlt évek során azonosított olyan gyógyszercélpontokat, amelyekre fejlesztési projekteket is indítottunk. Jelenleg két, preklinikai fejlesztés, ill. vezérmolekula-optimalizáció fázisában lévő projektünk van. Mindkettő elsősorban az érzőidegvégződések aktivációjának/szenzitizációjának gátlására, a fájdalomcsillapításra és a betegség neurogén gyulladásos komponensének csökkentésére irányul.

Egy ígéretes gyógyszerjelöltünk a szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz (SSAO), más néven a vaszkuláris adhéziós protein-1 (VAP-1) gátlója. Az SSAO réztartalmú enzim, amely a plazmában keringve vagy membránkötött formában van jelen számos szövetben, többek között a központi idegrendszerben. Primer aminok oxidatív dezaminációjáért felelős, ezáltal különböző aldehideket, metilglioxált és hidrogén-peroxidot termel, elsősorban a gyulladás és a szövetkárosodás során. E termékek a kapszaicinérzékeny érzőideg-végződéseken és immunsejteken is megtalálható tranziens receptorpotenciál ankyrin 1 (TRPA1), a tranziens receptorpotenciál vanilloid 1 (TRPV1, a kapszaicin receptora) nem szelektív kationcsatornák endogén aktivátorai, amelyek kulcsszerepet játszanak a krónikus arthritises fájdalomban és gyulladásban.[21, 44] Az SSAO gátlása tehát a TRPA1/TRPV1 aktivációjának közvetett gátlása révén terápiás potenciállal rendelkezik eb-

4. táblázat. A rheumatoid arthritis kezelésére fejlesztés alatt álló legígéretesebb új gyógyszerjelölt vegyületek.
A hatóanyagok nemzetközi (generikus) neve, hatásmechanizmusa, valamint a fejlesztő weboldala és a vegyülettel kapcsolatos legfrissebb közlemény

Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Referencia
Interleukinokra (IL) és receptoraikra ható vegyületek		
clazakizumab	IL-6-ellenes monoklonális antitest	www.bms.com[48]
sirukumab	IL-6-ellenes monoklonális antitest	www.janssen.com[1]
sarilumab	IL-6-receptor-ellenes monoklonális antitest	www.regeneron.com www.sanofi.com[13]
vobarilizumab	IL-6-receptor-modulátor	www.ablynx.com www.abbvie.com[46]
secukinumab	IL-17-ellenes monoklonális antitest	www.novartis.com[2]
ixekizumab	IL-17-ellenes monoklonális antitest	www.lilly.com[14]
ABT-122	IL-17/TNFα gátló	www.abbvie.com[16]
CNTO 6785	IL-17A-modulátor	www.janssen.com
Janus-kinázokra (JAK) ható vegyületek		
ABT-494	JAK1-gátló	www.abbvie.com[28]
filgotinib	JAK1-gátló	www.abbvie.com www.glpg.com[49]
baricitinib	JAK1/JAK2 gátló	www.lilly.com www.incyte.com[11]
decernotinib	JAK3-gátló	www.vrtx.com[15]
Egyéb hatásmechanizmusú vegyületek		
denosumab	RANKL-gátló	www.daiichisankyo.com[50]
CF101	A3-adenozinreceptor-agonista	www.canfite.com
XmAb 5871	CD19 monoklonális antitest	www.xencor.com[8]
mavrilimumab	GM-CSF antagonista	www.medimmune.com[9]
fosdagrocorat	glükokortikoidreceptor-agonista	www.pfizer.com[40]
CCX-354	kemokinreceptor CCR1 antagonista	www.chemocentryx.com
acalabrutinib	Bruton's kináz gátló	www.acerta-pharma.com
fostamatinib	Syk-gátló	www.astrazeneca.com www.rigel.com

TNF: tumornekrózis faktor; RANKL: receptor activator of nuclear factor-κB ligand; GM-CSF: granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor; Syk: spleen tirozinkináz

ben az indikációban. A Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetével (dr. Mátyus Péter) közösen kifejlesztettünk és szabadalmaztattunk egy különleges, hármas támadáspontú SSAO-gátló vegyületet (SzV-1287). Bizonyítottuk, hogy az SzV-1287 SSAO-gátló hatása mellett közvetlen TRPA1/TRPV1 antagonista hatásokkal is rendelkezik.[33] Továbbá, a szervezetben keletkező metabolitja, az oxaprozin, az USA-ban forgalomban lévő ismert COX-gátló vegyület, amely ugyancsak hozzájárulhat terápiás hatékonyságához arthritisben.[10, 44] Az SzV-1287 preklinikai és fázis I. klinikai fejlesztése 2016 és 2020 között a Toxi-Coop Zrt. konzorciumvezetésével egy nagy pályázat keretében zajlik (Új, innovatív fájdalomcsillapító fejlesztése: preklinikai és klinikai fázis I. vizsgálatok; PTE-AdWare Research Kft.-DRC Gyógyszervizsgáló Központ Kft.).

Másik fejlesztési irányunk a szomatosztatin, mint a kapszaicinérzékeny szenzoros rostokból felszabaduló fő gátló neuropeptid, fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatásaira irányul. A szomatosztatin 5 G_i-proteinhez kapcsolt gátló receptora ($sst_{1–5}$) közül a 4-es receptor (sst_4) nem vesz részt a szomatosztatin széles körű endokrin hatásainak közvetítésében.[45] Munkacsoportunk az elmúlt két évtizedben számos bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a szomatosztatin gátló hatásaiért különféle mechanizmusú arthritis rágcsáló modelljeiben az érzőideg-végződéseken, az ereken, az immunsejtekben és a központi idegrendszerben egyaránt expresszálódó sst_4 receptor aktivációja felelős.[3, 19, 34, 42]

Célunk szájon át adható, nem peptid sst_4 receptor agonisták fejlesztése (Vichem Kft.-vel közösen szabadalmaztatott), amelyek a krónikus arthritisben jelentkező gyulladásos és neuropathiás mechanizmusú fájdalom csökkentésében is hatékonyak lehetnek.[7, 17] Fontos továbbá, hogy legújabb eredményeink alapján az sst_4 receptor szorongáscsökkentő és/vagy antidepresszáns hatásokat is közvetít.[37] Sst_4-agonisták esetén ez még további előnyöket jelenthet az RA-ban szenvedő betegek számára, hiszen a krónikus fájdalom és a szorongás/depresszió egymást rontó tényezőként működhet e betegségben.[36]

Összefoglalásként elmondható, hogy mind klinikai, mind preklinikai fázisban számos originális, új hatásmechanizmusú gyógyszerjelölt van fejlesztés alatt, amelyek segítségével a krónikus ízületi gyulladással küzdő betegek számára remélhetőleg elérhető lesz a közeljövőben személyre szabott, hatékony és jól tolerálható (minimális mellékhatásokkal bíró vagy akár mellékhatásmentes) terápia.

Köszönetnyilvánítás: A közlemény elkészítését a KTIA_NAP_13-2014-0022 (MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport, azonosítási szám: 888819), GINOP-2.3.2-15-2016-00048 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 támogatta.

A jelen tudományos közleményt a szerzők a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szentelik.

Irodalom

1. **Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, Popik S:** Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. Lancet 2017; **389:** 1206-1217. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4.
2. **Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Codding C, Neal J, Andersson M, Rohrer S, Richards H:** Secukinumab in active rheumatoid arthritis: A phase III randomized, double-blind, active comparator- and placebo-controlled study. Arthritis Rheumatol 2017; **69:** 1144-1153. doi: 10.1002/art.40070.
3. **Borbély É, Botz B, Bölcskei K, Kenyér T, Kereskai L, Kiss T, Szolcsányi J, Pintér E, Csepregi JZ, Helyes Z:** Capsaicin-sensitive sensory nerves exert important anti-inflammatory functions in the serum-transfer mouse model of autoimmune arthritis. Brain Behav Immun 2015; **45:** 50-59. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.012.
4. **Botz B, Bölcskei K, Helyes Z:** Challenges to develop novel anti-inflammatory and analgesic drugs. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2017; **9:** doi: 10.1002/wnan.1427.
5. **Burmester GR, Feist E, Dörner T:** Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2014; **10:** 77-88.
6. **Chaudhari K, Rizvi S, Syed BA:** Rheumatoid arthritis: current and future trends. Nat Rev Drug Discov 2016; **15:** 305-306. doi: 10.1038/nrd.2016.21.
7. **Christianson CA, Corr M, Firestein GS, Mobargha A, Yaksh TL, Svensson CI:** Characterization of the acute and persistent pain state present in K/BxN serum transfer arthritis. Pain 2010; **151:** 394-403. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.030.
8. **Chu SY, Yeter K, Kotha R, Pong E, Miranda Y, Phung S, Chen H, Lee SH, Leung I, Bonzon C, Desjarlais JR, Stohl W, Szymkowski DE:** Suppression of rheumatoid arthritis B cells by XmAb5871, an anti-CD19 antibody that coengages B cell antigen receptor complex and Fcγ receptor IIb inhibitory receptor. Arthritis Rheumatol 2014; **66:** 1153-1164. doi: 10.1002/art.38334.
9. **Crotti C, Raimondo MG, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG:** Spotlight on mavrilimumab for the treatment of rheumatoid arthritis: evidence to date. Drug Des Devel Ther 2017; **11:** 211-223. doi: 10.2147/DDDT.S104233.
10. **Dallegri F, Bertolotto M, Ottonello L:** A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin Expert Opin Pharmacother 2005; **6:** 777-85.
11. **Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, Chen YC, Gaich CL, DeLozier AM, de Bono S, Liu J, Rooney T, Chang CH, Dougados M:** Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. RMD Open 2017; **3:** e000410. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000410.
12. **Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC:** Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. Hand Clin 2011; **27:** 1-10. doi: 10.1016/j.hcl.2010.09.006.
13. **Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, Rohane, van Hoogstraten H, Garg A, Fan C, van Adelsberg J, Weinstein SP, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Huizinga TW, van der Heijde D:** Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. Arthritis Rheumatol 2015; **67:** 1424-1437. doi: 10.1002/art.39093.
14. **Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, Berman A, Jin L, Cameron GS, Benichou O, Xie L, Braun D, Berclaz PY, Banerjee S:** A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol 2014; **66:** 1693-1704. doi: 10.1002/art.38617.
15. **Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, Zhang Y, Kinnman N:** VX-509 (Decernotinib), an oral selective JAK-3 inhibitor, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; **68:** 46-55. doi: 10.1002/art.39473.
16. **Genovese MC, Weinblatt M, Aelion JA, Mansikka HT, Peloso PM, Chen K, Li Y, Othman AA, Khatri A, Khan NS, Padley RJ:** ABT-122, a Tnf- and IL-17-targeted dual variable domain (DVD)-Ig™ in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: Results from a Phase 2 Trial, Meeting: 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; abstract number: 650.
17. **Helyes Z, Pintér E, Németh J, Sándor K, Elekes K, Szabó A, Pozsgai G, Keszthelyi D, Kereskai L, Engström M, Wurster S, Szolcsányi J:** Effects of the somatostatin receptor subtype 4 selective agonist J-2156 on sensory neuropeptide release and

inflammatory reactions in rodents. Br J Pharmacol 2006; **149:** 405-415.
18. **Helyes Zs, Pintér E, Németh J, Szolcsányi J:** Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Curr Med Chem 2003; **2:** 191-218.
19. **Helyes Zs, Szabó Á, Németh J, Jakab B, Pintér E, Bánvölgyi Á, Kereskai L, Kéri Gy, Szolcsányi J:** Anti-inflammatory and analgesic effect of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model of the rat. Arthritis Rheum 2004; **50:** 1677-1685.
20. **Holzer P:** Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. Neuroscience 1988; **24:** 739-768.
21. **Horváth Á, Menghis A, Botz B, Borbély É, Kemény Á, Tékus V, Csepregi JZ, Mócsai A, Juhász T, Zákány R, Bogdán D, Mátyus P, Keeble J, Pintér E, Helyes Z:** Analgesic and anti-inflammatory effects of the novel semicarbazide-sensitive amine-oxidase inhibitor SzV-1287 in chronic arthritis models of the mouse. Sci Rep 2017; **7:** 39863. doi: 10.1038/ srep39863.
22. http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014-meds-in-dev-arthritis.pdf
23. http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/
24. https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/JointPain
25. **Jancsó N, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J:** Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. Br J Pharmacol Chemother 1967; **31:** 138-51.
26. **Józsa L:** Csont-ízületi elváltozások ábrázolása a képzőművészetben (3. rész). Osteológiai Közl 2007; **4:** 209-223.
27. **Koike T:** Treatment of rheumatoid arthritis by molecular-targeted agents: efficacy and limitations. J Orthop Sci 2015; **20:** 951-7. doi: 10.1007/s00776-015-0766-9.
28. **Kremer JM, Emery P, Camp HS, Friedman A, Wang L, Othman AA, Khan N, Pangan AL, Jungerwirth S, Keystone EC:** A Phase IIb Study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheumatol 2016; **68:** 2867-2877. doi: 10.1002/art.39801.
29. **Kwiecinski J, Rothschild BM:** No rheumatoid arthritis in ancient Egypt: a reappraisal. Rheumatol Int 2016; **36:** 891-895. doi: 10.1007/s00296-015-3405-z.
30. **Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, Komorowski L, Luo J, Cabral-Marques O, Hammers CM, Lindstrom JM, Lamprecht P, Fischer A, Riemekasten G, Tersteeg C, Sondermann P, Rapoport B, Wandinger KP, Probst C, El Beidaq A, Schmidt E, Verkman A, Manz RA, Nimmerjahn F:** Mechanisms of autoantibody-induced pathology. Front Immunol 2017; **8:** 603. doi: 10.3389/ fimmu.2017.00603.
31. **Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M:** Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. J Neuroinflammation 2016; **13:** 96. doi: 10.1186/s12974-016-0556-0.
32. **Nyirkos Péter:** Tényeken alapuló orvostudomány. Módszertani ajánlások. Melania Kiadó Kft., Budapest, 2005.
33. **Payrits M, Sághy É, Mátyus P, Czompa A, Ludmerczki R, Deme R, Sándor Z, Helyes Z, Szőke É:** A novel 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanal oxime compound is a potent Transient Receptor Potential Ankyrin 1 and Vanilloid 1 (TRPA1 and V1) receptor antagonist. Neuroscience 2016; **324**: 151-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.049.
34. **Pintér E, Helyes Z, Szolcsányi J:** Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception. Pharmacol Ther 2006; **112:** 440-456.
35. **Pintér E, Pozsgai G, Hajna Z, Helyes Z, Szolcsányi J:** Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions. Br J Clin Pharmacol 2014; **77:** 5-20.
36. Ryan S, McGuire B: Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain. Br J Health Psychol 2016; 21: 336-350. doi: 10.1111/bjhp.
37. **Scheich B, Gaszner B, Kormos V, László K, Ádori C, Borbély É, Hajna Z, Tékus V, Bölcskei K, Ábrahám I, Pintér E, Szolcsányi J, Helyes Z:** Somatostatin receptor subtype 4 activation is involved in anxiety and depression-like behavior in mouse models. Neuropharmacology 2016; **101:** 204-215. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.021.
38. **Scher JU, Abramson SB:** The microbiome and rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2011; **7:** 569-578. doi: 10.1038/ nrrheum.2011.121.
39. **Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D:** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017; **76:** 960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
40. **Stock T, Fleishaker D, Wang X, Mukherjee A, Mebus C:** Improved disease activity with fosdagrocorat (PF-04171327), a partial agonist of the glucocorticoid receptor, in patients with rheumatoid arthritis: a phase 2 randomized study. Int J Rheum Dis 2017; doi: 10.1111/1756-185X.13053.
41. **Szolcsányi J, Helyes Zs, Oroszi G, Németh J, Pintér E:** Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve. Br J Pharmacol 1998; **123:** 936-942.
42. **Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Z, Petho G:** Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutical implications. Curr Top Med Chem 2011; **11:** 2253-63.
43. **Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Zs, Oroszi G, Németh J:** Systemic anti-inflammatory effect induced by counter-irritation through a local release of somatostatin from nociceptors. Br J Pharmacol 1998; **125:** 916-922.
44. **Tábi T, Szökő E, Mérey A, Tóth V, Mátyus P, Gyires K:** Study on SSAO enzyme activity and anti-inflammatory effect of SSAO inhibitors in animal model of inflammation. J Neural Transm (Vienna) 2013; **120:** 963-967. doi: 10.1007/s00702-012-0961-1.
45. **Tejeda M, Gaál D, Hullán L, Schwab R, Szokoloczi O, Kéri**

G: Antitumor activity of the somatostatin structural derivative (TT-232), against mouse and human melanoma tumor models. Anticancer Res 2007; **27:** 4015-4019.

46. **Van Roy M, Ververken C, Beirnaert E, Hoefman S, Kolkman J, Vierboom M, Breedveld E, 't Hart B, Poelmans S, Bontinck L, Hemeryck A, Jacobs S, Baumeister J, Ulrichts H:** The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2015; **17:** 135. doi: 10.1186/s13075-015-0651-0.
47. **Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, Hollis S, Rosiak-Jedrychowicz K, Kavanaugh A, Millson DS, Leon G, Wang M, van der Heijde D:** Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheumatol 2014; **66:** 3255-3264. doi: 10.1002/art.38851.
48. **Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, Xing J, Zilberstein M, Banerjee S, Emery P:** The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheumatol 2015; **67:** 2591-600. doi: 10.1002/art.39249.
49. **Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enríquez-Sosa F, Mazur M, Greenwald M, Van der Aa A, Vanhoutte F, Tasset C, Harrison P:** Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). Ann Rheum Dis. 2017; **76:** 998-1008. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210104.
50. **Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, Wong P, Li EK, Li M, Li TK, Zhu TY, Hung VW, Qin L, Tam LS:** Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: A high-resolution peripheral quantitative computed tomography study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; doi: 10.1002/acr.23133.

Levelező szerző: Dr. Borbély Éva
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
7624 Pécs, Szigeti u. 12.
tel.: 72/536-000/ 31915; fax: 72/536-218
e-mail: eva.borbely@aok.pte.hu

MAGISZTRÁLIS GYÓGYSZEREK – BETEGRE SZABOTT GYÓGYSZERRENDELÉS

Dr. Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerző bevezetőként a magisztrális gyógyszerek VI. századi emlékét idézi. Ezt követően részletesen ír a gyógyszercsoport történetéről, majd a magisztrális gyógyszerek előnyeiről és helyéről a gyógyszeres terápiában. Említést tesz a most készülő FoNo VIII szerkesztéséről.***

Kulcsszavak: ***magisztrális gyógyszerek, gyógyszer-specialitások, betegre szabott gyógyszerrendelés, betegségek és betegek, FoNo***

Eggenhofer J: MAGISTRAL PRODUCTS – PERSONALISED TREATMENT WITH MEDICINES

SUMMARY: ***The author recalls as introduction an old story of magistrals from VI. century. This article attendees to the history of the magistrals, mentioning of their advantages and the place in the therapy with medicines. Finally, it is mentioned that the compilation of the FoNoVIII is in progress.***

Keywords: ***magistrals, licensed, personalised treatment with medicines, diseases and patients, FoNo***

Magy Belorv Arch 2017; ***70:*** *260–263.*

Kezdjük az „elején”! Tekintsünk vissza a régmúlt időkre, és idézzünk fel egy, a VI. századból származó emléket!

Palimpszeszt kódex – Hippokratész receptje

A Sínai-félszigeten lévő Szent Katalin-kolostor könyvtárában számos, pergamenre írt, úgynevezett **palimpszeszt kódex** található.[7] Az ott őrzött mintegy hatezer kéziratból hatszázat arab, görög, etióp, örmény, kopt és szír nyelven írtak. Pergamenből, vagyis állati bőrből már a IV. századtól készítettek kódexeket. Mivel jóval tartósabb a papirusznál, ezért gyakran az arra írt eredeti írást lekaparták, és az így üressé vált pergamenre újra írtak. Ez a görög pszáó (súrol) szóból eredő palimpszeszt kódex, vagy más néven a codex rescriptus (újraírt). A kolostor könyvtárában – annak felújítási munkálatai során – páratlan kéziratokat találtak. Ezek VI. században, pergamenre írt orvosi receptek. A receptek közül három ismeretlen személytől származik, de az egyik kézirat régészeti szenzációnak tekinthető, mivel az Hippokratész görög orvos receptjének töredéke. Elgondolkoztató, hogy vajon tekinthetők-e ezek a kéziratok a legősibb magisztrális recepteknek.

A magisztrális gyógyszerek története

A XX. század első évtizedéig a gyógyszerek készítése a gyógyszerészek feladata volt. Ez azt jelentette, hogy kizárólag a gyógyszerészek által a gyógyszertárakban készített gyógyszerek jutottak el a betegekhez. Szinte mindegyik gyógyszertárnak megvoltak a maguk által összeállított, sajátjuknak tekintett receptek szerint készített gyógyszerei. A XX. század elejétől azonban az először csak egy-egy készítményre specializálódott kisebb-nagyobb laboratóriumok, majd a későbbiekben a már széles gyógyszerválasztékkal rendelkező „valóságos” gyárak megjelenése alapjaiban változtatta meg a betegek gyógyszeres terápiáját. Az itt készült gyógyszerek állandó összetételű, állandó gyógyszerformájú készítményekként jelentek meg, mindegyikük az azokat előállító gyógyszergyár specialitásaként.

A gyógyszergyárak megjelenésével kialakult egy új, tudományos és financiális szempontból is jelentős iparág, a gyógyszeripar, amely vezető szerepűvé nőtte ki magát a tudományos és a gazdasági életben. A fentiekből eredően már a gyógyszerek két alapvető típusáról beszélhetünk:

- Gyógyszergyárakban, gyógyszergyártási engedéllyel rendelkező helyeken gyártott készítmények. Ezek a törzskönyvezett és forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek, amelyeket más néven **specialitások**nak is hívunk. (Szakmai zsargonnal ezek a specik.)
- Gyógyszertárakban, orvosi recept alapján készített gyógyszerek. Ezek a **magisztrális készítmények**. Más nevükön – elkészítésükre utalva – receptúrai készítmények. (Szakmai zsargonnal ezek a magik.)[3]

Megjelentek tehát a gyógyszerek világában az újdonságot jelentő, számos, addig nem ismert előnnyel rendelkező gyári készítmények. Ezek mellett azonban megmaradtak a régi, jól bevált magisztrális gyógyszerek is. Párhuzamos jelenlétük alapja, hogy a két típusnak más-más a jelentősége, más-más az előnye és más-más a hátránya.

A nagy tételben előállítható gyári készítmények orvosi és gazdasági előnnyel rendelkeznek. Állandó összetételük, nagy mennyiségben gyártható sajátságuk révén széles körben, egyszerre sok beteg kezelésére lehetnek alkalmasak. Ez magában hordozza gazdasági előnyüket is. A magisztrális gyógyszereknek olyan előnyeik vannak azonban, amelyekkel a gyári készítmények alapvető jellegzetességük miatt nem rendelkeznek vagy nem is rendelkezhetnek.

Magisztrális gyógyszerek

A magisztrális gyógyszerek definíciója az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény megfogalmazása szerint a következő:

„Magisztrális gyógyszer az a gyógyszerkészítmény, amelyet a gyógyszerész a gyógyszertárban a Magyar, illetve az Európai Gyógyszerkönyv (a továbbiakban: Gyógyszerkönyv) vagy a Szabványos Vényminta Gyűjtemény (FoNo) (a továbbiakban: Vényminta Gyűjtemény) rendelkezései alapján, orvosi előírásra vagy a Gyógyszerkönyv szerint saját kezdeményezésére készít és a gyógyszertár által ellátott betegek kezelésére szolgál."[6]

Honnan ered elnevezésük?

A szakirodalom az elnevezés eredetét sok esetben a magiszter szóra vezeti vissza.[5] A magiszter megjelölés tulajdonképpen összefügg a latin magnus, magis és a görög megasz szavakkal, amelyek elöljárót, felügyelőt, intézőt jelentenek. Nehéz ezekkel összefüggésbe hozni a magisztrális gyógyszer elnevezést. Ha azonban a magiszter fogalmat úgy magyarázzuk, hogy mesteri, akkor már közelebb juthatunk a magiszter és a magisztrális elnevezés közötti összefüggés elfogadásához, ha elfogadjuk, hogy a magisztrális gyógyszer a gyógyszerész szakmai tudásának „mesterműve".

A magisztrális gyógyszerek előnyei

A magisztrális gyógyszerek legmeghatározóbb tulajdonsága jelenti a gyógyszercsoport legfontosabb előnyét. A legfontosabb előny pedig az, hogy viszonylag könnyen „igazíthatók" egy-egy adott betegre. Adódik ebből az a kérdés, hogy ez miért is lehet szükséges.

Betegségek és betegek

Ismert, hogy a betegségek szinte kivétel nélkül összetett kórképek. Számos jelentős, a betegség jellegét meghatározó tünetet hordoznak. Ugyanakkor szinte kivétel nélkül mindegyikben megtalálhatóak olyan „apróbbnak" nevezhető tünetek is, amelyek szerepet játszanak a betegség általános jellemezhetőségében. Ezek az eltérések különböző mértékben jelenhetnek meg és tehetik különböző sajátságúvá, különböző súlyosságúvá az adott kórképet az adott betegben. A betegekben a betegségek megjelenésének formáját, súlyosságát befolyásolhatja a beteg életkora, általános állapota. A fiatal szervezet ellenállóbb, az idős beteg pedig életkorából fakadóan nehezebben éli meg betegségét. Természetesen kiemelt figyelmet igényel a gyermekek gyógyszeres kezelése.

Ez az összetettség tehát önmagában hordozza azt a lehetőséget, hogy a betegségek a betegekben eltérő képekben jelenjenek meg. *És ezek az eltérések meg is jelennek.* Fogalmazhatunk tehát úgy, hogy *ahány beteg, annyi betegség*. A kórképek sikeres gyógyszeres befolyásolhatósága jelentősen függhet attól, hogy az milyen mértékben veszi figyelembe ezeket a különbözőségeket, pontosabban, hogy a beteg számára kialakított gyógyszeres terápia mennyire célozza meg ezeket a különbözőségeket.

Hatóanyag – dózis – gyógyszerforma

A *gyógyszer-specialitások* jelentős szellemi és gazdasági befektetést igénylő, nemzetközileg elfogadott és kötelezően betartandó előírások szerint kerülnek kifejlesztésre és válnak törzskönyvezett és forgalomban lévő készítményekké. Ezek, bár lehetnek egy komponensű vagy kombinált, azaz többféle hatóanyagot tartalmazó készítmények, tehát összetételükben nagy változatossággal rendelkezhetnek, mégsem tekinthetők betegre szabott gyógyszereknek. Hatóanyaguk, annak dózisa és a hivatalos gyógyszerforma nem változtatható betegenként, azok állandók, azoknak azonosnak kell lenni a törzskönyvezési dokumentációban elfogadottakkal.

És itt jelenik meg a magisztrális gyógyszerek egyik legfontosabb előnye.

Ebben a gyógyszercsoportban lehetőség van arra, hogy a kezelőorvos egy gyógyszeres terápiához a beteg betegségének egyéni karakterét figyelembe véve állítsa össze az alkalmazni kívánt gyógyszert. Ez azt jelentheti, hogy magisztrális gyógyszerkészítményéhez „szabadon", tudásának és gyakorlatának megfelelően válasszon *hatóanyagot* vagy hatóanyagokat. A jól kialakított *kombináció*nak egyszerre több előnye is lehet. Így például javíthatja az ún. compliance-t, azaz javíthatja a beteg részéről a gyógyszeres kezelés elfogadását. Ez például azt jelentheti, hogy a betegnek többféle gyógyszer egyidejű szedése helyett csak egyet kell szednie.

Az egyénre összeállított gyógyszerben az egyes hatóanyagok mennyiségét az orvos az igénynek megfelelően választhatja meg, alakíthatja ki a szükséges *dózist*. A dózis helyes megválasztásakor figyelembe vehető a beteg általános állapota, életkora, betegségének súlyossága. A magisztrális gyógyszerek kiemelendő előnye, hogy lehetőséget adnak gyermekek részére hatásos és biztonságos gyógyszeres terápia kialakítására.

Gyermekek gyógyszeres kezelésének kialakításakor elsősorban azt kell figyelembe venni, hogy a gyermek nem tekinthető „kis" felnőttnek, ugyanis gyermekkorban más lehet egy betegség lefutása, más lehet a hatóanyag farmakokinetikája/metabolizmusa, így más dózis/dozírozás válhat szükségessé.[1] Mindezek más, speciálisan gyermekek részére kialakított gyógyszerek alkalmazását teszik szükségessé. Ezek a speciális igények a forgalomban lévő gyári készítményekkel az esetek többségében nem valósíthatók meg. Ennek egyik oka, hogy a törzskönyvezett gyógyszer-specialitásoknak az OGYI által hivatalossá tett „Alkalmazási előírása" sok esetben – adatok hiányára hivatkozva – nem ad utasítást, javaslatot, dózist gyermekek kezelésére vonatkozóan (Ez okozhat aztán sok esetben „off label" alkalmazást.) Ezt a hiányosságot oldotta fel az EMA/CHMP (a jelenleg még Londonban működő European Medicines Agency humán gyógyszerek értékelésével foglalkozó bizottsága) azzal, hogy az új, centrális törzskönyvezési eljárással bevezetésre kerülő specialitások esetében a törzskönyvezhetőség feltételeként kötelezővé tette a gyermekek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokat. Így már gyermekek esetében is megvalósítható az ún. evidence based medicine. A gyermekek gyógyszeres kezelésének addig hiányzó jogi hátterét biztosítja az Európai Bizottság (European Commission, EC) 2006-ban megjelent, erre vonatkozó rendelete.[8]

Sok hatóanyag a környezeti tényezők hatására – például fény, nedvesség, hőmérséklet – bomlik. A *bomlás* következtében sok esetben a hatóanyag eredeti állapotához viszonyítva csökkent terápiás hatással rendelkezik, de legalább ennyire fontos az is, hogy a bomlástermékek mellékhatásokat okozhatnak, sőt bizonyos esetekben toxikusak is lehetnek. Az ilyen, gyorsan bomló anyagokból specialitások, tartós, hosszú idejű felhasználásra szánt készítmények nem készülhetnek. Itt találkozhatunk a magisztrális gyógyszerek újabb előnyével. A magisztrális gyógyszerek leggyakrabban *ex tempore* készülnek, rövid lejárati idővel rendelkeznek. A rövid felhasználási idő, az, hogy a beteg általában néhány nap alatt, még a bomlás bekövetkezése előtt felhasználja a számára felírt gyógyszert, lehetőséget ad arra, hogy gyorsan bomló hatóanyagokból is sikeres gyógyszerek készüljenek. Nemcsak a rövid felhasználási idő teszi lehetővé a gyors bomlás kiküszöbölését. Amikor ismert, hogy a szóban forgó hatóanyag gyorsan bomlik, akkor magisztrális termékeknél lehetőség van olyan segédanyag kiválasztására és a gyógyszerbe történő beépítésére, amely képes a várható bomlást megakadályozni. Ezek az ún. konzerváló szerek.

Más esetben nemcsak a hatóanyag, hanem a *segédanyag(ok)* megválasztásában is szabadabb kezet kap az orvos. A segédanyag elősegítheti, biztosíthatja a készítmény stabilitását. Lehetőség van arra is, hogy a hatóanyag kellemetlen ízét valamiféle ízfedő anyaggal tompítsák. Erre elsősorban gyermekgyógyszereknél lehet leggyakrabban szükség. Rosszul oldódó hatóanyag oldatba vitelét sok esetben egy jól megválasztott oldószer teszi lehetővé. Általános előírás segédanyagok alkalmazásánál, hogy ne legyen ártalmas, sem szisztémás, sem lokális alkalmazásnál. Ne rontsa a hatóanyag terápiás hatásosságát például valamiféle káros interakció révén. A gyári gyógyszereknél nincs lehetőség a törzskönyvezett *gyógyszerforma* megváltoztatására. A magisztrális gyógyszereknél a *gyógyszertechnológia* széles választékot nyújthat a megfelelő gyógyszerforma megválasztásához. Milyen szempontok figyelembevételével lehet megtalálni a legmegfelelőbb gyógyszerformát egy adott magisztrális gyógyszer elkészítésekor? A gyógyszerforma megválasztása az alkalmazási mód függvénye. Az alkalmazás módja lehet orális, parenteralis, lokális.[2]

Magisztrális gyógyszerkészítmények esetében leggyakoribb az orális és a lokális alkalmazási mód. Az *orális készítményeknél* igen fontos, hogy biztosított legyen a hatóanyag felszívódása a gyomor-bél rendszerből, a hatás helyére történő eljutása. Figyelemmel kell lenni arra is, hogy a választott segédanyag ne károsítsa a gyomor-bél rendszer nyálkahártyáját. Nyelési nehézségeknél, amikor a betegnél a szilárd gyógyszer lenyelése kivitelezhetetlen vagy akár csak nehézségbe ütközik, a gyógyszer-technológia nyújthat segítséget az adott gyógyszernek a könnyebben nyelhető oldat, emulzió vagy szuszpenzió formában történő elkészítésével. *Lokális magisztrális készítményeknél* a hatóanyagok és a segédanyagok széles választéka áll az orvos rendelkezésére egy-egy készítmény összeállításakor. Lehetőség van arra, hogy gyári készítmények hatóanyagát használja fel az általa választott dózisban, az általa választott segédanyagokkal. Különösen bőrgyógyászok alkalmaznak előszeretettel magisztrális készítményeikhez olyan összeállításokat, kombinációkat, amelyeket bőrgyógyászati kórképek kezelésére sajátjuknak tekinthetnek.

Magisztrális gyógyszerek és orvosok közötti kapcsolat

Az elmúlt évben egy belgyógyászati témájú kongresszuson egy belgyógyász professzortól volt hallható az a megjegyzés – és talán ez indította el azt, hogy írni kellene a magisztrális gyógyszerekről –, hogy a fiatal orvosok nem szeretnek, vagy uram bocsá' nem tudnak magisztrális gyógyszert receptre felírni. Nem tudom, nincs tapasztalatom, nem jártam utána, hogy ez igaz-e, de talán valóban az egyszerűbben megoldható specia-

litások rendelését választják. De hogy ne tudnának magisztrális receptet felírni, azt nem hiszem, hiszen a jövő orvosainak az egyetemi tanulmányok során a tudós oktatók ezt is „megtanítják”. Lehet, hogy napi rutinjukba nem igazán épül be a gyakori magi írás, de jelenlegi feladatom során – FoNo VIII. szerkesztése (részletesen erről a későbbiekben lesz szó) – tapasztalom, hogy bizonyos terápiás területeken igenis gyakran írnak fel magisztrális gyógyszereket. És ezek szinte kivétel nélkül saját összeállításúak, hasonlóan ahhoz a régi gyakorlathoz, amikor a gyógyszerészek rendelkeztek egy-egy általuk kialakított összetételű magisztrális gyógyszerrel.

Magisztrális gyógyszerek és gyógyszerészek közötti kapcsolat

A XX. század elejéig a gyógyszerész feladata volt a gyógyszerek készítése. Pontosan megfogalmazva csak a gyógyszerészek által készített gyógyszer jutott el a betegekhez. Ez azt is jelentette, hogy ekkor a gyógyszerészi munka egyet jelentett a magisztrális gyógyszerek készítésével, hiszen nem is volt lehetőség másféle gyógyszer kiadására. Akkor azonban, amikor megjelentek a gyógyszergyárak készítményeiként a gyógyszer-specialitások, megváltozott a gyógyszertárakban a gyógyszerészi munka jellege. Az évek múlásával meg is lett ennek a „negatív” következménye. A gyógyszerészek feladata már nagyobbrészt az orvosok által felírt gyári készítmények expediálása lett, ami a kívülállók szerint egy kicsit „eladói” feladatot jelent. Kétségtelen, hogy a magisztrális munka kisebb hangsúlyt kapott és kap napjainkban is, de biztos vagyok abban, hogy az „igazi patikus” valódi kedvenc feladata még ma is a gyógyszerkészítés. És a gyógyszertárakban csak ilyen igazi patikusokkal találkozhatunk.

Formulae Normales

Az eddig leírtakban azt próbáltuk bizonyítani, arra kerestünk sokféle bizonyítékot, hogy a magisztrális gyógyszerek legfontosabb előnye, hogy ezekkel betegre szabottan készíthető gyógyszer. És most mégis egy olyan magisztrális gyógyszergyűjtemény bemutatására kerül sor, amely fix magi recepteket tartalmaz, előírt összetételük nem vagy csak igen kis mértékben változtatható. Tehát szó sincs betegre történő változtatás lehetőségéről, és mégis fontosak a magisztrális gyógyszerek világában.

Ez a Formulae Normales – Szabványos Vényminták. Ha a hivatalos elnevezés helyett a FoNo elnevezést használjuk, akkor máris biztosan ismertebb az orvosok körében. A FoNo jelentőségét jelzi, hogy ugyan még hivatalos a VII. kiadás[4], de már a VIII. kiadás összeállításán dolgozunk.

De tulajdonképpen mi is ez a FoNo? A gyógyszeres terápia összes területét felölelően magisztrális gyógyszerrecepteket, úgynevezett vénymintákat tartalmaz. Ezeket cikkelyeknek nevezzük. Az egyes cikkelyek elnevezése latin nyelvű, majd ezt követően megjelöli az általános hatást. Pontosan meg van fogalmazva a javallat. Részletes összetételt, azaz receptet ad az adott gyógyszerre vonatkozóan, annak minden szükséges és előírt tartozékával. Felsorolja és gyógyszerhatástani jellemzést ad a hatóanyagokra vonatkozóan. A cikkelyek ellenjavallatokat, figyelmeztetéseket, kölcsönhatásokat és mellékhatásokat is tartalmaznak. A most készülő FoNo VIII. „újdonsága” lesz, hogy minden cikkelyéhez ún. betegtájékoztató készül. Ezek a gyári készítmények betegtájékoztatójához hasonlóan a beteg, a felhasználó részére adnak részletes útmutatást, használati előírást számukra érthető stílusban. A FoNo, bár bizonyos szempontból talán jobban hasonlítható egy gyógyszer-specialitások gyűjteményéhez, de alapvetően a magisztrális gyógyszerek gyűjteménye. És bár egy-egy cikkely rendelésekor nincs más feladata az orvosnak, mint a receptre a cikkely nevének felírása – tehát mint egy gyári gyógyszer rendelésekor –, de mégis magisztrális gyógyszert rendel. Reméljük, hogy a FoNo VIII. jelentős szakmai segítséget fog nyújtani az azt felhasználó orvosoknak.

A leírtak célja volt a magisztrális gyógyszerek bemutatása, világossá téve azok helyét a gyógyszeres terápiában, összehasonlítani a specialitásokkal, részletesen elemezni előnyüket. A fentiek reményeink szerint alkalmasak annak bizonyítására, hogy a betegek gyógyszeres kezelésében a magisztrális gyógyszerek a gyógyszer-specialitásokkal azonos értékű, jellegzetes előnyöket hordozó készítmények, és fontos szerepet töltenek be a hazai gyógyszerválasztékban.

Irodalom

1. **Eggenhofer J:** Új jogi szabályozás. Lesz-e bizonyítékokon alapuló gyermekkori gyógyszeres kezelés? 2007. Magyar Klinikai Farmakológusok Továbbképző Kongresszusa Debrecen
2. **Eggenhofer J:** A terápiás hatás és a gyógyszerforma közötti összefüggés. 2015. Magyar Belorvosi Archívum 2015; **68:** 189.-193.
3. **Erős I:** Gyógyszertári gyógyszerkészítés – Magisztrális gyógyszerek. Patika Magazin Online 2013. 10. 02.
4. Formulae Normales VII. – Szabványos Vényminták. Országos Gyógyszerészeti Intézet, 2003.
5. Magister. Pallas Nagylexikon
6. Magisztrális készítmény – Fogalomtár www.google.hu/search?q
7. Régészeti szenzáció: Egy Hippokratész által kiállított orvosi receptre bukkantak. www.hírstart.hu/hk/20170706
8. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on Medical Products for Paediatric use.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
OGYEI/OGYI
1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
e-mail: eggenhofer.judit@ogyei.gov.hu

A CSEND HANGJA – SZÉPSÉG ÉS HARMÓNIA
Ardey Edina művészete

Szerkesztette: ***Dr. Tulassay Zsolt***

Ardey Edina a kortárs magyar képzőművészet kiemelkedő személyisége. Alkotásai minden alkalommal a kiállítások, tárlatok legfontosabb művei közé tartoznak.

A művésznő Sárospatakon született 1975-ben. Középiskolai tanulmányait a Sárospataki Református Gimnáziumban végezte. Ezzel egy időben zongora szakon zenei tanulmányokat folytatott. 1990-től Urbán György sárospataki születésű festőművész magántanítványa lett. 1993-ban Budapestre költözött és felvételt nyert az Óbudai Festőiskolába. Részt vett az Óbudai Festőiskola művésztelepén a Tatabányai Nemzetközi Jazz táborban, ahol a képalkotás improvizációs lehetőségeit gyakorolta. A zenészek koncertjein, pódiumon közönség előtt alkotta képeit, amelyeket a helyi Galériában rendezett kiállításon be is mutatott. Az Óbudai Festőiskola megszűnése után Gyémánt László műtermében folytatta festészeti tanulmányait. Emellett fotográfusi képesítést is szerzett. 1998-ban Münchenbe költözött, ahol főként a régi mesterek tanulmányozásával töltötte idejét, így elsősorban az Alte Pinakothekben. Alkalmi portrémegrendelései mellett a Porzellan und Pinselstrich nevű műhelyben tanított. Ebben az időben műfajilag a portréfestés állt legközelebb szakmai érdeklődéséhez. 2014-ben meghívást kapott a Óbudai Festőiskola emlékkiállításán való részvételre. Ugyanebben az évben a Kóka Ferenc Művészeti Alapítvány Galériájában is bemutatta képeit. 2015-ben szerepelt a „Nők a képzőművészetben" című biennálén az Újpest Galériában. Ugyancsak ez évben a Zalaegerszegi Zsinagógában, az Újpest Galériában, a balassagyarmati Mikszáth Kálmán Művelődési Központban Gyémánt Lászlóval közös kiállításokon mutatta be képeit.



New Yorkban unatkozó lányok



Unatkozó lányok a 5th Avenue-n

Novemberben az Óbudai Kulturális Központban szerepelt az egykori „Óbudai Festőiskola" második emlékkiállításán, majd a Kúrián rendezett kamarakiállításon. 2015 decemberében felvételt nyert a Magyar Alkotóművészek Országos Egyesülete képzőművész tagozatába. 2016 januárjában bonyolult szemműtéten esett át sikeresen a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján, ezért „Tisztelet a szemészet tudományának" címmel kiállítása nyílt a Semmelweis Szalonban. A kiállításon szereplő huszonkét híres magyar szemészprofesszorról készült portrérajz sorozata a Semmelweis Egyetem gyűjteményébe került. „Unatkozó lányok" című képével részt vett a XVI. Táblaképfestészeti Biennálén Szegeden, majd „A Magyar Festészet Napja" keretében rendezett, három generációt összefogó „Élő magyar festészet" című kiállításon Esztergomban. Ezzel egy időben ugyancsak Esztergomban, a Rondella Galériában a Mindszenty bíboros emlékére rendezett kiállításon bemutatta Mindszenty hercegprímásról festett portréját, amelyet a kiállítást követően az Esztergom–Budapesti Főegyházmegye Érseki Palotájában helyeztek el. Ugyancsak 2016-ban a Polgár Judit által szervezett Világsakkfesztivál alkalmából a „Cogito ergo sum" című Polgár Juditról festett képét jótékonysági árverésen a Magyar Sakkszövetség vásárolta meg.

2016 novemberében csoportkiállításon mutatta be „A csend hangja" című képét a Léna'Roselly Galériában. 2017 márciusában ismét szerepelt a soron következő, ötödik Képzőművészeti Biennálén az Újpest Galériában, és megalkotta Kárpáti Tamás „Hungarikonok" című gyűjteménye részére a „Saul fia" című kompozíciót az ezzel azonos című Oscar-díjas film hatására. Egyéni kiállítása nyílt a bicskei Batthyány-kastélyban. Részt vett a Tatabányai Kortárs Galéria szénrajz kiállításán. Egyéni kiállítása nyílt a Mansfeld Péter Galériában. Szerepelt 2017-ben is a Polgár Judit által szervezett Világsakkfesztivál alkalmából rendezett jótékonysági árverésen a „Checkmate" című képével. Részt vett „A Magyar Festészet Napja" Alapítvány által szervezett háromgenerációs kiállításon a Bálnában, a „Miniképek–Képpárok" kiállításon a Vigadó



Cogito ergo sum

Galériában, a „Női vonal VI.” kiállításon a Zikkurat Galériában, a „Tudós portrék” kiállításon a VárMező Galériában. Ez utóbbin szerepelt Kászoni Zoltán-portréja a Földművelésügyi Minisztérium tulajdonába került, ahol a protokollteremben kerül állandó elhelyezésre.

Ardey Edina ars poeticáját így foglalta össze: „Miért akartam művész lenni? A harmóniát és a szépséget keresem a művészetben, ezért szép képeket szeretnék festeni. Ez a pálya a legalkalmasabb arra, hogy másoknak örömet szerezzek és ezáltal én is boldog legyek. Korábban még csak sejtettem, de ma már tudom, hogy a művészi pályán érhető el és teljesedhet ki leginkább az ember szabadságvágya is. Mindeközben arra is rá kellett jönnöm, hogy rögös ez az út, és a sikerhez a szerencse is elengedhetetlen.

Szerintem a művészet a szépség és a harmónia megfogalmazása. Azokat a modern képeket, amelyek magyarázatra szorulnak, nem szeretem. Persze mindez nem jelenti azt, hogy a képeim mindig az örömöt és a boldogságot hirdetik. Vannak olyanok is, amelyek az elmúlásról szólnak. A legfontosabb az, hogy a képeimmel üzenjek az embereknek. S ha ezt az üzenetet megértik, az a legnagyobb öröm számomra.

Nem véletlenül írta Karinthy, hogy „nem mondhatom el senkinek, elmondom hát mindenkinek”. A művészet maga is terápia. Karinthy az irodalmi művein keresztül, én pedig a képeimmel üzenek az embereknek, s ezekben mindig benne van az éppen aktuális lelkiállapotom is. A művész akármint fest, mindegyik képében benne van.”

(Lejegyezte Barta Boglárka, megjelent: Demokrata, 2015. szeptember 30.)



Önarckép gyöngy fülbevalóval



Szembenéző

Feledy Balázs „Bensőséges önvizsgálat” című tanulmányában a művésznő festészetének lényeges összetevőit írja le (Premier 2016. 24. oldal).

„Ardey Edina stílusa sajátos borongós tónusokkal teli, figurális festészetet jelez. Jellemzően portrék, portrészerű beállítások álltak, állnak előttünk, melyek közül több önarckép. E munkáiról belső konfliktusok, feszültségek, töprengés, meditativitás árad a néző felé, borongós, melankolikus, de mindig poézissel teli felfogásban. Ábrázolt figurái nem cselekszenek, inkább gondolkodó személyek, valamiféle különös spiritualitás árad egyéniségükből s a képekből. Gondolatilag is összetett vizuális világ érzékelődik. Ardey Edina zárkózott személyiségnek tűnik, akit azonban nemcsak a festészet önkifejező ereje foglalkoztat, hanem maga az idő is. Régmúlt idők is megjelennek munkáin, például a fiatal Gyémánt László ábrázolásával. Tempus veritatis filia. Az idő az igazság leánya. Érthetőbben: idővel minden kiderül. Most például kiderült, hogy festő született. Nem a divatok szárnyán, nem hátszéllel, hanem szigorú – ezt is érezzük – önvizsgáló attitűddel. A festő önarcképei erről is szólnak: kétségekről, bizakodásról, bezárkózásról, nyitásról …

Kiemelkedő műegyüttese hármas önarcképe, amely szinte folyamatként mutatja be nekünk lelkiállapotainak változásait, a szomorútól, a tán rezignálton át a bizakodóig. Tradicionális festészet az övé, s nem is véletlen, hogy visszanyúlik az európai hagyományokig, s jeles festői próbatétel Vermeer parafrázisaként megfestett önarcképe. Egyik önarcképén több ecsetet is tart a kezében, s a kép címe: „Melyiket válasszam?” festői (de nem minden értelemben!) költői kérdésére már korábban is azt a – tán megnyugtató – választ tudtam adni: bármelyik ecsetet válassza, csak fessen!

Ardey Edinának nincs könnyű dolga, mert egy műteremben fest Gyémánt Lászlóval, de mégiscsak könnyebb dolga van, mint másnak, mert kevés festő mondhatja el magáról, hogy egy rendkívüli festővel – ráadásul egy Kossuth-díjassal – dolgozhat egy légtérben.

Világosodó színárnyalatú képei jelzik kifinomult érzékenységét, világra figyelését. Ardey Edina önértékű festészete immár új jelensége a kortárs magyar festészetnek.”

A Semmelweis Szalonban 2016 júniusában kiállított műveiről így ír Bóta Gábor (Népszava, 2016. augusztus 3.):

„A Festek, tehát vagyok című alkotásának a háttere is fekete, fekete ruhában is látszik rajta, még szemüvegesen, és csaknem mereven, metszően éles tekintettel, már-már mogorván néz ránk. A kezében ecset nyelét tartja, egyedül ezt világítja meg erős fény, kifehérlik a kompozícióból, így szinte hangsúlyosabbá válik, mint a művész. Így a festészet, mint a lét értelme jelenik meg előttünk.

A Szívembe költözött a nyár című mű azután készült, hogy egymásra találtak Gyémánttal. Ezen leheletnyit mosolyog, finom arcvonásai bizakodásra hangoltak, de ott van rajtuk az átéltek miatti fájdalom is.

Melyiket válasszam? című festményén bal kezében több ecset, jobbjában a talán már kiválasztott, a töp-



Camille Claudel

rengő arcon pedig elmélyültség, az alkotás gyötrelmei tükröződnek.

Általában szinte elmerül alanyai személyiségében, portré esetében, ha lehetséges, körbefotózza őket alaposan, és kiadósan beszélget is velük. Emlékezetesen karakteres, töprengő, okos arc világlik ki a képből. A modell című festményen fiatal nő néz ránk nyílt tekintettel, a szemei csaknem megszólalnak, de a szája szinte görcsösen csukva. A nyitottság és a zártság elegye adja a kompozíció feszültségét.

Kedvenc tárgyak, moziélmények vagy éppen nagy elődök tisztelete egyaránt ihletője lehet alkotásnak. Vagy éppen egy amerikai úti élmény, amikor három unatkozó lányt látott meg. Kiderül, hogy tud kicsit gunyoros is lenni. Godot-ra várva címen megfesti a semmittevő fásultságot. A reménytelen ürességet. És Gyémánt portréiban a végtelen szeretetet. Az eltűnt idő című munkán még sok fekete hajjal, szemüveg nélkül látjuk, a Laci címűn pedig már őszen, szemüveggel, de mindkettőn jóságosan, szinte szelíden, és igencsak szeretetre méltóan.

Ardey Edina műveiből távolságtartásuk, sötét tónusuk, szomorúságuk dacára süt az emberszeretet, a kifogyhatatlan humánum. Magába, egykori mesterébe, mostani férjébe, és belénk is akar látni. Portrékon keresztül mondja el véleményét a sokszor zordon világról."

A Lena'Roselly Galériában 2016 novemberében bemutatott műveiről Márton Attila számolt be (Demokrata, 2016. december 21.). „Ardey Edina festői világa az újrealizmusban fogant, alkotásai az örök szépség előtt hódolnak. A tárlat csúcspontja a „The Sound of Silence" című alkotása, amely az évszázadokkal korábbi itáliai művészettel rokonítható."

A Mansfeld Galériában 2017. szeptemberében megnyílt önálló tárlatának megnyitóján Feledy Balázs köszöntötte a művésznőt:

„Ardey Edina művészi világa bensőséges és lát-



Anish Kapoornál Chicagóban



Anish Kapoornál Chicagóban

ványalapú, mert a művész az előtte lévő élményeket akarja vászonra vinni. A művészetben évszázadok óta kérdés, hogy van-e különbség a nőfestészet és a férfi festészet között. Olyan empátia, nőies lágyság van Edina művészi világában, amiből érződik, hogy nő fogja a festőecsetet. Ardey Edina képeiről érezzük, hogy saját érzelmeit ábrázolja érzékeny világszemlélettel. Abban is egyedülálló Edina festészete, hogy teljesen emberközpontú. Ez ma nagyon ritka, mert tájképet, valamilyen látványt, mezőt, hegyet, sőt még városképet is sokkal egyszerűbb feldobni a vászonra. Ahol ember van, az komoly festői tudást igényel. Edinának nincs olyan képe, ahol ne volna ember. Az ember iránti érdeklődés különös festői magatartás. Őt nem a társadalom jelenségei, különböző áramlatai érdeklik, hanem az ember a maga gondolati, töprengő metafizikus valójában. Amikor az önarcképeit látjuk, akkor sem arról van szó, hogy őt önmaga érdekli, hanem a környező világ iránt elkötelezett. Ez mutatkozik meg a tekintetében, színeiben és formáiban. Ez a figuraközpontúság a magyar pikturában is egyedülálló. A folyamatos önvizsgáló attitűd, amelynek során mindig felülbírálja önmagát és csak azután lép tovább. „A csend hangja” című képén három ifjú hölgy látható, akik éppen nem a hivatásukat művelik. Edina fogja az ecsetet, nincs előtte vászon, inkább mozdulat látható csak, amely arra utal, hogy az alkotásra készül. De éppen csend van, még nem serceg az ecset szőre sem a vásznon. A csellista gyönyörű mosollyal néz maga elé és szeretett hangszerére tekint, de nem játszik és nem is pengeti a húrokat. A fuvolista sem muzsikál, hiszen a hangszer a kezében van. Tudjuk, mind a hárman csodákra képesek. A festő itt olyan pillanatot ragad meg, ami a csend hangja. Ritka lehetőség a csend élvezete. A csendnek azonban igenis van hangja, mert az nem némaság és nem süketség, amelyet Edina gyönyörűen ábrázol. Az arcok a sötét háttérből néznek ránk, vonásaikat a borongós tónus emeli ki. A portrék jó hangulatú, egészséges, harmonikus, derűs, töprengő csendről beszélnek.



Az öreg halász és a tenger

Az amerikai élmények színbéli változást okoztak Edina képein. Gyémánt Lászlónak egyik kedvenc városa Chicago, ezért fontos számára, hogy felesége is megismerje ezt a világot. A chicagói képeken alig van vörös, alig van sárga, az éles fény, a háttérben tükröződő felhőkarcolókkal, nagy árnyékokkal fényjelenségként mutatja meg a várost. Ez a művészet a művészetben, ahogy egy művészi jelenséget egy másik művész fogalmaz meg, vagy egy műtárgy megihleti a művészt és abból újabb mű születik. A zenében Liszt Ferenc műveiben találunk erre példát. Vermeer gyönyörű női ábrázolásába évszázadok múltán Edina helyezi be önmagát. Gyönyörű jelkép ez, mert művészettörténeti hagyományt tisztelve egy nagy portrét használ fel arra, hogy önmagát is megerősítse. Önarcképei sok mindenről adnak számot, megmutatják a mindannyiunkban élő kétségeket, bizakodást, bezárkózást, a nyitást és a hitet. Az önarckép a művészettörténet egyik legfontosabb műfajává vált. Ardey Edina Gyémánt László Kossuth-díjas festőművésszel egy műteremben dolgozik, amely festői értelemben fantasztikus és izgalmas kapcsolat kialakulásához vezet. Látjuk a megvalósult kibontakozást, már önálló az Ardey Edina-i életmű, kibontakozott az egyedi festői arculat, de a mester, a társ hatása is felfedezhető. Ez a festői világ ma egyre inkább aktuális. Nem a divatnak hódol, nem a média kedvence, de ha a művészetben emberi mélységet keresünk, képességeket és tehetségeket megörökítő mélységeket, akkor Ardey Edina művészetében kell gyönyörködnünk és elmélyülnünk."



Szeretem a régi filmeket



Timeless Beauty



Virginia Woolf

A tárlatról Márton Attila is beszámolt (Demokrata, 2017. szeptember 18.):

„Ardey Edina kiváló portréfestő, művészetének középpontjában mindenkor az ember áll. Tradicionális, figurális festészete a szépség megörökítésének igényével azonosítható (Timeless Beauty, Múlt idő, Áhitat, Lady Halloween). Korábbi műveit most régi ismerősként láthatjuk viszont. Az eltűnt idő nyomában járva olyan ikonikus személyiségek bukkanhatnak fel, mint Vivien Leigh, Greta Garbo vagy Virgina Woolf. Friss amerikai élményeit örökítette meg legújabb, a korábbiaktól világosabb színárnyalatú képein: Anish Kapoor indiai származású brit szobrász Chicagóban felállított köztéri acélszobránál tébláboló tinédzsereket vagy a New York-i Ellis Islanden unatkozó lányok csoportját. Önarcképein sötét háttér előtt ecsettel a kezében láthatjuk a művészt, vonatkozik ez a tárlatnak nevet adó festményére is, amelyen két zenészlány társaságában láttatja önmagát. Sokatmondó cím a „Festek, tehát vagyok”, „Melyiket válasszam?” című képén pedig több ecsetet is tart a kezében. Egy biztos: bármelyiket is használja, alkotásai mindannyiunk örömére szolgálnak majd a jövőben is.”

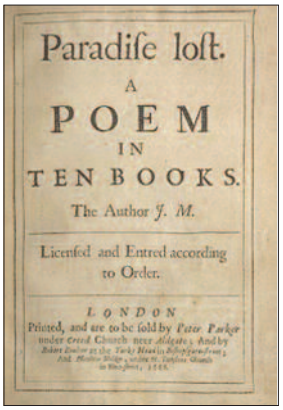
JÉZUS REMÉNYT NYÚJT MINDEN EMBERNEK
350 évvel ezelőtt jelent meg az Elveszett paradicsom

Bodnár Dániel

John Milton (1608–1674) angol költő a barokk és egyben a világirodalom egyik legnagyobb alakja. Legismertebb műve az „Elveszett paradicsom” című eposza, amely 1667-ben jelent meg először, és óriási hatással volt a későbbi korok irodalmára, művészetére.



1. ábra. John Milton


Paradiſe loſt.
A
POEM
IN
TEN BOOKS.
The Author J. M.
Licenſed and Entred according to Order.
LONDON

2. ábra. A könyv 1669-es londoni kiadása

Fő művét Milton már vakon írta. A vak poéta Európa számos festőművészét megihlette, így Munkácsy Mihályt is, aki lányai körében ábrázolja őt, amint az Elveszett paradicsomot diktálja.



3. ábra. Munkácsy Mihály: Milton

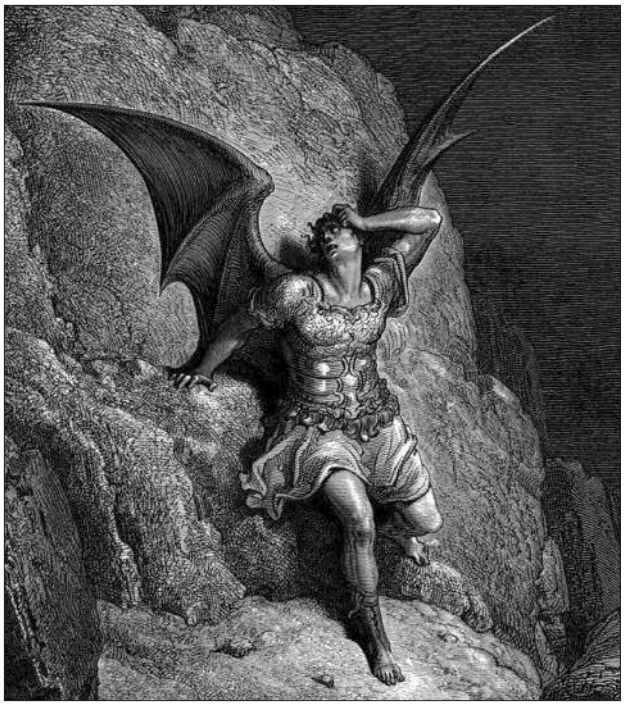
Az eposz kezdetén a Sátán és seregei már elkövették az égi lázadást Isten és egyszülött Fia, Jézus Krisztus ellen, ezért a Teremtő büntetésből a pokolba vetette őket, melynek a mennytől való irdatlan távolságát a költő azzal érzékelteti, hogy zuhanásuk kilenc napig tart. Ám az alvilág urai – élén a Sátánnal – nem törődnek bele égi otthonuk elvesztésébe, s azon tanakodnak, hogyan kerülhetnének fel ismét a mennybe. Közben tudomást szereznek arról, hogy Isten új fajt teremtett, náluk ugyan gyengébbet, de olyat, amely nagyobb kegyben lesz a Mindenhatónál. A Sátán fejéből pattan ki az ötlet, hogy vigyék bűnbe az embert, haragudjon meg rá Isten, és csalódottságában semmisítse meg legfőbb teremtményét.

A Sátánban „álnok” gőg lakozik, bosszút forral Isten ellen. Nem bánt meg semmit, önmagának és seregének be akarja bizonyítani, hogy fel mer lázadni Isten ellen. Nem hajlandó bocsánatot kérni a Teremtőtől, értelmetlen, dacos büszkeség él benne. Számára az a legfontosabb, hogy soha ne hajoljon meg a Mindenség Ura előtt: „Leborulni, kegyéért rimánkodni térdre esve, s hatalmát istenítni, bár a trónját féltette rém-karomtól – ez lehetne szégyen, gyalázat és nagyobb mocsok bukásunknál is!”

A Sátán hatalma rendkívüli volt az égben, Isten után ő volt a második legnagyobb, de nem elégedett meg ezzel. Célja, hogy ő legyen az első, mindegy, hogy hol. Vallja: „Legyek inkább pokolban első, mint a mennyben második!”„Inkább Pokolban úr, mint szolga Égben… (…) Uralmunk biztos itt, s az uralom megéri, mégha a Pokolban is!”

A Sátánt a gőg, az Isten elleni lázadás kudarca miatt érzett szégyene akadályozza meg abban, hogy a Mindenható bocsánatát kérje. Milton Krisztus és a Sátán harcát ősi küzdelemként mutatja be, amely még a teremtés előtti időkben kezdődött. A Sátán nem fél senkitől, csak Istentől és Krisztustól, a fő ellenségének pedig Jézust tekinti. A Sátán „Első főangyalok közül való, ha épp nem első kegyben, hatalomban, kiválóságban, mégis telve dühvel Isten Fia ellen, mióta Atyja tisztelte és fölkente Messiásnak.” Amikor Isten megparancsolta, hogy minden égi lény boruljon térdre egyszülött Fia, Jézus előtt, a Sátán megtagadta ezt, s voltak követői is az angyalok között. A Sátán szabadsága súlyos megsértésének tekintette a Mindenség Urának parancsát, hiszen korábban mindnyájan egyenlőek voltak, ettől kezdve viszont Krisztus egyeduralkodó lett, amit ő nem tűrhetett. Bosszúvággyal vegyes düh tombol benne Krisztussal szemben.

A Sátán képtelen elfogadni, hogy Isten szeretetből teremtette az embert. Mivel ő nem szeret senkit, ez az érzés ismeretlen számára, csakúgy, mint a nyugalomé.



4. ábra. Gustave Doré illusztrációja

A Sátán célja a rombolás, az egész emberi faj megrontása. „Csak rontásban találok enyhülést kétségeimre: ha veszve látom az embert, s ráveszem arra, mi végzetére munkál, s mi érte lett: a Föld is véle vész, mert jóban-rosszban hozzá köttetett; rosszban: hogy a romlás mindent betöltsön! Pokol erői közt enyém lesz az



5. ábra. Gustave Doré illusztrációja

érdem, hogy egy nap elveszítem azt, mit hat napéjt egyvégtiben csinált az úgynevezett Mindenható (…)”

Az Édenben, meglátva Évát, a Sátánt lenyűgözi a legelső női teremtmény tökéletes szépsége. Egy rövid időre még a bosszújáról is megfeledkezik, ám végül felülkerekedik benne eredeti célja, hiszen az ármány hozta ide, nem a szeretet. A Sátán Évát a csodálatos szépségén keresztül kísérti meg és veszi rá, hogy egyen



6. ábra. Gustave Doré illusztrációja

a gyümölcsből, a lényeget illetően a Bibliában (Ter 3,1–8) leírtak alapján. A Sátán kígyó alakjában Isten ellen beszél, s ravaszkodik, elhiteti Évával, hogy ő is evett az almából, és nem lett semmi baja, sőt, különleges képességre tett szert, megtanult beszélni. Isten nem tilthatja meg a tudást: „A tudás életet ád. A Tiltótól?



7. ábra. Gustave Doré illusztrációja

Tekints rám! Én érintettem, ettem, s élek ím, sőt különb létet nyertem tőle, mint amit kirótt a Végzet, még magasabbra merészkedtem. Embernek zárva van, mi nincs baromnak? Isten íly kicsiny botláson dühre gyúl? Vagy nem dicséri épp hős erényetek, ha – bármi légyen a halál – beígért kínja nem riaszt a tettől, mely különb életre visz: jó- s rossz-tudásra (…) Ha való a rossz, miért ne ismernők, hisz akkor könnyebb kerülni? Ezért nem verhet Isten, ha ő igaz! S ha nem: nem isten úgy. Nem követendő; félendő."



8. ábra. William Blake: Éva megkísértése és bukása (illusztráció a könyvhöz)

A Sátán büntetése végül félelmetes, méltó elkövetett tettéhez. Isten sziszegő kígyóvá változtatja, őt, az Ég egykor legfénylőbben ragyogó hercegét, és követőit is. Ez egzisztenciálisan hasonló ahhoz a térbeli zuhanáshoz, amikor a Sátán és seregei kilenc napon keresztül zuhantak alá a mennyből a pokolba.

A Sátán ellenpontja a történetben Jézus. Kettejük személye között vannak hasonló motívumok, de ezek mindenben az ellentétei egymásnak. Jézus Isten egyszülött fia. A Szentháromság három személye – Atya, Fiú, Szentlélek – között tökéletes harmónia uralkodik, a szeretet harmóniája. Jézus mindenkor engedelmes Fia mennyei Atyjának, annak tökéletes képmása. „Aki engem látott, az Atyát látta" (Jn 14,9). „Ha engem ismernétek, Atyámat is ismernétek" (Jn 8,19).

Ezzel szemben a Sátán a mennyben beleszeret egy gyönyörű égi tündérbe, aki mindenkit elbűvöl eszményi külsejével, legfőképpen a Sátánt, aki meglátta benne legtökéletesebb képmását. Az égi tündér ugyanis maga a Bűn. A Sátán gyermeket nemz neki, a Halált. Miután a Sátán fellázadt Isten ellen, a Pokolba vettetett, és vele együtt az égi tündér is, aki szörnyűségesen csúnya boszorkává változott. Derékig megmaradt ugyan régi szépsége, de attól lefelé tekergő kígyóteste van. „Csípőinél pokolkutyák ugatnak szüntelen, Cerberus-torkukat kitátva, szörnyű vonítással, s ha kedvük tartja, vagy neszük zavarják, visszamásznak anyjuk méhébe; ott kucorogva láthatatlan vonítnak benn."

A Sátánnak és a boszorkának – vagyis a Bűnnek – gyermekük is születik, egy fiú, aki maga a Halál, ugyanolyan „iszony"-lény, mint elcsúnyult anyja, akivel vérfertőző viszonyt folytat, amelyből szörnyek születnek: „undok, erőszakolt ölelkezéssel, rút, rablott kéjéből foganta bennem e bőgő szörnyeket, mik szüntelen környékeznek (…) óraszám fogamzom, szülöm őket végtelen kinomra; (…) s készakarva ölnek-nyúznak, hogy tőlük soha sincs nyugalmam."

A bűnbeesés, vagyis engedetlensége miatt az embernek meg kell halnia, s nincs a Mennyben egyetlen angyal sem, aki vállalná a megváltó halált. Ezt látva Jézus önként felajánlja az életét, hogy ezzel megváltsa az emberiséget bűneitől, s az Atya elfogadja áldozatát. Ő rendeli el Jézus megtestesülését, a Fiú kérésére. Jézusban már ekkor is határtalan szeretet él az emberek iránt, kéri mennyei Atyját, hogy bocsásson meg és irgalmazzon legfőbb teremtményeinek: „Magad kívánod kiveszteni egész műved miatta, amit dicsőségedre alkotál? Kétségbe vonhatják jóságod így, nagyságod is, s mentséged nincs reá!" Krisztus mennyei légiói élén győzi le a Sátánt, a Jelenések könyvére emlékeztető módon, rettenthetetlen lovasként, amikor diadalt arat a vadállat és prófétái fölött (Jel 19,11–21). Krisztus arca ekkor zord, félelmetes. A mennyei légió vezetője, véres, szörnyű Messiás, a Sátán erejére erővel válaszol.

Krisztus a Sátán két fő fegyverén győz, a bűnön és a halálon. Bíró és Megváltó is egyben, tehát már a kezdeti ősidőben, ahogy azt az evangélium írja: „Nekem adatott minden hatalom, égben és földön"(Mt 28,18–20).

Az eposzban a büntető és haragvó Isten képe mellett az irgalomé is megmutatkozik, Jézus hatására. Az Ószövetség szigorú, büntető Istenét mintha a Fiú szelídítené meg.

Éva és Ádám Isten bocsánatáért esedeznek, s fentről nyernek végül reményt. Isten nem hagyja magukra őket, Mihály arkangyal szavai alapján egy szeretet-Isten képe rajzolódik ki előttük: „De emlékezz rá: völgyön és síkon jelen van Isten, mint itt, megleled és jelenléte sok jellel követ, jó Atya-szeretettel vesz körül, s földereng arca, égi lábnyoma." Mihály szerint „Ne

szeresd léted, ne gyülöld, de míg élsz, szépen élj! Hogy meddig? Bízd az Égre!”

Mihály felvázolja Ádám előtt Jézus megváltó halálát, aki csak önmaga feláldozásával teheti jóvá Ádám bűnét: „Máshogy nem lehet, csak ha betölti engedelmesen Isten törvényét, mit te megszegél; Halállal bűnhődik, ki megszegi! – s Ő hal halált, méltó zsoldját bűnödnek és ivadékaid bűnének: így fizethető csak a magas Igazság. Az Isten törvényét betölti végleg szófogadásban, szeretetben (ámbár az egy Szeretet magában is betölti!); ő szenvedi el büntetésedet azzal, hogy testet öltve megvetett életre és átok-halálra jut; s mindenkinek ígér új életet, ki megváltásában hisz …” Mihály arkangyal Jézusnak a Sátán fölötti végleges győzelmét is előrevetíti, a Jelenések könyve alapján: Krisztus elűzi az ördögöt, „tisztulva-edzve a tüzes kavarcsból támad új Ég, új Föld, időtelen Kor, igazságra, békére, szeretetre fundált – s gyümölcse: örök üdv, öröm.”

Mihály arkangyal a jövendőt bemutató szavainak hatására Ádám végül felismeri, hogy Isten útjain kell járnia: „Okultam immár: szót fogadni legjobb, az Egy-Istent szeretni, félni, járni előtte, gondviselését örökkön fürkészni, és csak rajta csüggeni, ki minden művében kegyes, s a jóval legyőzi a gonoszt (…) igazságért-szenvedés a legfőbb győzelmi erő, s a halál hívőnek élet kapuja. Annak példáján tanultam, kit örök Megváltómnak ismerek.”

A Megváltó Krisztus szeretetében, mértékletességben élés másokért, ez az emberiség útja. Mihály szavai a bűnbeesést elsőként elkövető Évának is erőt adnak, aki követi Ádámot, szerelmetes asszonyként: „Veled megyek – így mintha itt maradnék; nélküled itt: kiűzetéssel egy! Ég alatt mindenem te vagy, te minden hely, kit imént az én bűnöm miatt száműztek. Ez erős vigaszt viszem magammal, bár miattam veszve minden: rám szállt az Úr irgalma, méltatlanra, hogy általam hoz üdvöt az ígért Mag!”

Vagyis az első emberpártól származik az egész emberiség, s így jön el végül Jézus Krisztus, Isten szava, a megtestesült Ige (Lk 8,11), az idők teljességének pillanatában. Utalás ez Jézus megváltó halálára is, amelyre szükség volt ahhoz, hogy sokaknak életük legyen, ahogy azt Krisztus fejezi ki a mag-hasonlattal: „ha a búzaszem nem hull a földbe, és nem hal el, egymaga marad, de ha elhal, sok termést hoz” (Jn 12,24). A Teremtés könyvében a következőket mondja Isten a kígyónak, miután a gonosz rávette Évát arra, hogy egyen a tiltott almából: „Mivel ezt tetted, légy átkozott minden állat és földi vad között; a hasadon járj, és port egyél életed valamennyi napján! Ellenségeskedést vetek közéd és az asszony közé, ivadékod és az ő ivadéka közé: Ő széttiporja fejedet, te pedig a sarkát mardosod” (Ter 3,14–15). Az asszony ivadéka, az üdvöt hozó „igért Mag” Jézus Krisztus lesz, „a nagy Szabadító (…), ki eltapodja a kigyó fejét”. Felfedezhetjük ebben az Éva és Mária közötti párhuzamot is: Éva a halált okozta engedetlenségével, Mária viszont feltétel nélküli igenjével megszülte az életet, Jézus Krisztust, Isten egyszülött Fiát. Mária a második Éva. „Ítélt a jóslat; beteljesült, midőn a második Évának, Máriának fia, Jézus a Mennyekből a Sátánt lebukni látta.” Ez utalás a Jelenések könyvére, amikor Jézus végső győzelmet arat a Sátán és serege fölött, „tűz szállt le Istentől az égből, és megemésztette őket, a tüzes és kénköves tóba vetik, ahol a fenevad és az álpróféta is van, és gyötrődnek éjjel-nappal örökkön örökké” (20,7–10).

John Milton eposzában egyértelmű, hogy az embernek Isten útján kell járnia, s bár a bűnbeesés megtörtént, a Mindenség Ura nem vette le a kezét az emberiségről. Jézus Krisztus reményt nyújt minden kor minden emberének, hiszen mennybemenetele előtt ő maga mondta tanítványainak búcsúzóul: „Veletek vagyok mindennap, a világ végéig!” (Mt 28,20).

Másodközlés. Megjelent a Mértékadó 2017. augusztus 28.-i számában. A Kiadó és a szerző engedélyével.

PÁPAI SÍREMLÉKEK RÓMÁBAN

Dr. Krutsay Miklós

Az első pápák a római katakombákban találtak végső nyughelyet. A későbbiek többségét a vatikáni Szt. Péter bazilikában temették el, síremlékekben vagy szarkofágokban. Ezen pápák névsora – 143 név – a sekrestyéhez vezető folyosó márványtábláján olvasható (13 sírt utóbb más templomokba helyeztek át). A napjainkig elhunyt 264 pápa közül csupán mintegy 100 sírja maradt fenn Rómában, egyes olasz városokban vagy Európa más országaiban. Az avignoni pápasírokban a francia forradalom végzett pusztítást. A Szt. Péter bazilika újjáépítése során Donato Bramante főépítész a régi síremlékeket lerombolta, ha idejében el nem szállították azokat.

A gótika korából Rómában csak Savelli IV. Honoriusnak és anyjának közös síremléke maradt meg a S. Maria in Aracoeli jobb kereszthajójában (1288, Arnolfo da Cambio, *1. ábra*). (A pápa hamvait a vatikáni bazilikából hozták át.) A mű a pápát szarkofágon fekve ábrázolja. A szarkofág elejét a színes családi címerek díszítik. Felette a baldachin már nem az eredeti.

A reneszánsz egyházi síremlékek többnyire a falhoz kötöttek, mélységben kevéssé tagoltak. Az elhunytat falfülkében lévő szarkofágon fekve mutatják be, felette a Madonnát ábrázoló dombormű. A szarkofág elején felirat. A két oldalt díszítő falsávok egymás feletti fülkéiben szentek és erények szobrai. Condulmer IV. Jenő síremlékét a celesztinusok mentették át a vatikáni bazilikából a S. Salvatore in Lauro melletti kolostoruk refektóriumába (1450–1455, Isaia da Pisa, *2. ábra*). Az alkotás kétszáz évre mintája lett a főpapi síremlékeknek. Della Rovere IV. Sixtus számára a Pollaiuolo-testvérek, Antonio és Piero, hatalmas, ravatalszerű síremléket öntöttek bronzból (1484–1493), amelyet – többszöri áthelyezés után – most a vatikáni bazilika kincstárában láthatunk (*3. ábra*). Oldalait a tudományokat és művészeteket ábrázoló domborművek díszítik. A testvérpárnak Cibo VIII. Ince részére készített fali síremléke (1493–1497) volt az egyedüli, amit átvittek az új vatikáni bazilikába (*4. ábra*). A bal oldalhajóban lévő alkotáson a pápát két bronzszoborral: szarkofágon fekve és trónon ülve is ábrázolták. II. és III. Pius egymáséhoz hasonló, nagy, fali síremlékét (1470, ill. 1503) a S. Andrea della Valléba helyezték át. A németalföldi Florensz (Dedel) VI. Adrián síremléke, amely



1. ábra. IV. Honorius síremléke



2. ábra. IV. Jenő síremléke

Baldassare Peruzzi munkája (1529), a németek nemzeti templomának, a S. Maria dell'Anima szentélyében található.



3. ábra. IV. Sixtus síremléke



4. ábra. VIII. Ince síremléke

A legismertebb pápai síremlék della Rovere II. Gyuláé. A pápa 40 szoborral díszített, monumentális, piramisszerű emlékművet terveztetett magának Michelangelo Buonarrotival a vatikáni bazilika közepére. A megvalósítás 1512-től 1545-ig elhúzódott, és végül egy fali síremlék készült el a pápa bíborosi címtemplomában, a S. Pietro in Vincoliban. (Ez is csupán kenotaphium, mert a pápa valódi sírja nagybátyjáéval, IV. Sixtuséval együtt a Vatikáni Bazilikában van, egyszerű kőlap alatt.) A síremlék közepén áll a világhírű Mózesszobor, amely előtt naponta turisták százai tolonganak (*5. ábra*). Homlokára Szt. Jeromos téves bibliafordítása miatt kerültek szarvak. (A héber szót ragyogás helyett szarvnak fordította.) Kétoldalt Ráchel és Lea szobra, a szemlélődő és a tevékeny élet jelképei. (Csak ez a három szobor való Michelangelótól.) A felírás nélküli, kicsiny szarkofágon a pápa felkönyökölve fekvő szobra alig kelt figyelmet.



5. ábra. II. Gyula síremléke

Farnese III. Pálnak a Szt. Péter bazilikában lévő síremléke, amelyet a legszebbnek tartanak, Guglielmo della Porta műve (1549–1574). Elrendezésében korát mintegy száz évvel megelőzte. A szentély közepére tervezték, de végül, szerényebb kivitelben, az apszis bal oldali falfülkéjébe került. A pápa bronzszobra középen, a magasban ül (*6. ábra*). Alul balról a vesszőnyalábot (fascest) tartó, fekvő márványszobor az Igazságosság, jobbról a tükröt és könyvet tartó az Okosság. Az Okosság feltehetően Giovannina Caetanit, a pápa anyját, az Igazságosság „a szép" Giulia Farneset, a pápa húgát, VI. Sándor egyik szeretőjét ábrázolja. Az utóbbit, amely teljesen meztelen volt, 1595-ben, VIII. Kelemen rendeletére, fehérre festett fémruhába öltöztet-



6. ábra. III. Pál síremléke



7. ábra. VIII. Orbán síremléke

ték. A síremlékről lemaradt két mellékalak (a Béke és a Bőség szobra) a Farnese-palotába került. III. Pál abban az 1544-ben talált fekete márvány szarkofágban nyugszik, amely Honorius császár feleségéé, Máriáé volt, de a pápa lefoglalta a saját részére.

A barokk kortól a síremlékeken felülre a pápa áldást osztó vagy térdelve imádkozó szobrát helyezték. Alul, a szarkofág két oldalára, erények allegórikus nőalakjai kerültek. Az alkotást nem zárták figyelmet megosztó, díszes építészeti keretbe.

Barberini VIII. Orbán síremlékét, III. Páléval átellenben, Gian Lorenzo Bernini készítette aranyozott bronzból 1631 és 1644 között (*7. ábra*). A szarkofágból csontváz emelkedik ki, és a pápa sírfeliratát írja a trón alapzatára. Balról a gyermekekkel együtt ábrázolt Szeretet márványszobra, jobbról a kardot tartó az Igazságosságé. A Szeretetet a művész kedveséről, Costanza Buonarelliről mintázta. A síremléken elszórtan elhelyezett három bronz méh a pápa címerére utal.

Chigi VII. Sándor síremléke a bazilika déli keresztházja mellett szintén Berninitől való (1672–1678). Egy oldalajtó köré építették fel. Közepén, vörös jáspis takaró alól bronz csontváz bontakozik ki és homokórát tart a térdelő pápa márványszobra elé (*8. ábra*). Balról a gyermeket dajkáló Szeretet, jobbról az Igazság márványszobra. Az utóbbinak mezítelenségét, XI. Ince utasítására, már 1678-ban fehér bádogruhával takarták el.



8. ábra. VII. Sándor síremléke

A szobor bal lába egy földgömbön, Anglia térképére tapos, abból viszont egy kiálló tüske nyomul az öregujjába (célzás az angliai egyházszakadásból eredő gondokra). Hátul még két további erény: az Okosság és az Igazságosság felsőteste látható. (Ezeket felesleges volt oda bezsúfolni ...)

A mozgalmasságot és a színhatásokat kerülő neoklasszikus pápai síremlékek közül az első Ganganelli XIV. Kelemené volt a S. S. Dodici Apostoli templomban. Antonio Canova műve 1783–1787-ből. A fehér márvány síremléket a sekrestyeajtó felett helyezték el (*9. ábra*). A szarkofágra balról a Szelídség nőalakja borul, jobbról a Szerénység ül mellette elgondolkodva. Felül a trónon ülő, áldást osztó pápa szobra. (Ez a pápa volt, aki a Bourbon-uralkodók nyomására eltörölte a jezsuita rendet.) A művésznek sikerült alkotását, aszimmetrikus volta ellenére, kiegyensúlyozottá tenni.

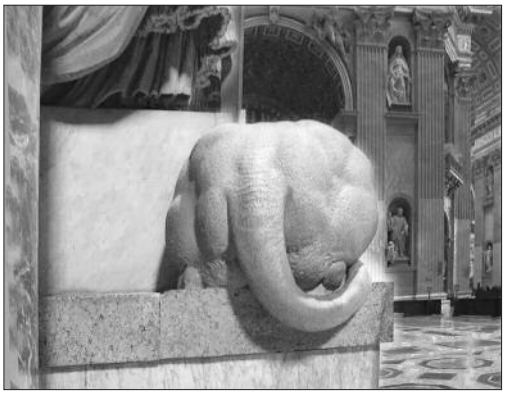


9. ábra. XIV. Kelemen síremléke

Rezzonico XIII. Kelemennek a Szt. Péter bazilika északi kereszthajója mellett álló, márvány síremlékét is Canova készítette néhány évvel később (1788–1792). Ez is egy oldalajtó köré szerveződött (*10. ábra*). Felül a pápa térdelő szobra. A szarkofág mellett balról a Vallás keresztet tartó, esetlen, nagy nőalakja. Balról alul egy ugrásra kész, jobbról egy alvó oroszlán. Az utóbbi mellett az emlékmű legszebb részlete: a halál angyala, lefelé fordított fáklyával. A művész a nápolyi állatkertben tanulmányozta az oroszlánokat. Az egyik szobrászsegéd, akinek Elefánt volt a ragadványneve, nagyon szerette volna, ha őt is megörökítik a síremléken. Ezért Canova a bal oldali oroszlánt úgy mintázta, hogy fara hátulról elefántfejnek tűnjék, farka pedig ormányt képezzen (*11. ábra*). (A vatikáni bazilika nyugati részében lévő síremlékek újabban már nem tekinthetők meg, mert ezt a részt a látogatók elől elzárták, hogy a tömeg zaja az ott folyó gyóntatást ne zavarja.)



10. ábra. XIII. Kelemen síremléke



11. ábra. Az oroszlánszobor hátulról

A Szt. Péter bazilikában az utolsó, nagy pápai síremlék XV. Benedeké. A következő pápákat a bazilika altemplomában (a Grottákban) szarkofágokba temették. Az utóbbi évtizedekben nagy sietséggel boldoggá, ill. szentté avatták a XIX–XXI. sz. több pápáját (IX. Piust, X. Piust, XXIII. Jánost, VI. Pált és II. János Pált). (Régebben a megkívánt várakozási idő legalább 50 év volt.) Ezek holttestét kiemelték a szarkofágból, és áthelyezték a bazilika egyes oltárai alatt kiképezett üvegfalú fülkébe, a hívők tiszteletének tárgyaként. A XI. Gergelytől (†1378) IX. Piusig (†1878) uralkodó pápák közül, 500 év alatt, csupán kettőt avattak boldoggá, ill. szentté (XI. Incét és V. Piust). A törökök elleni harcot támogató Incének erre, politikai okok miatt, 267 évet kellett várnia, Árpádházi Margitot pedig csak 673 év múlva tartották méltónak a „szent” címre.

Helyreigazítás. Az MBA 2017; **70:** 221. oldalán Dr. Krutsay Miklós: Régi körtemplomok Rómában c. közleményében a 9. és 10. ábra aláírása megcserélődött. Helyesen: 9. ábra: **Cappella di Reginald Pole**; 10. ábra: **San Giovanni in Oleo.** A hibáért szíves elnézésüket kérjük.

XIX. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM

Semmelweis Egyetem NET díszterem
Budapest, VIII., Nagyvárad tér 4.

2018. március 3. szombat 09.00–13.30 óra

A DIABETOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Szervezők:
Prof. Dr. Halmos Tamás, Prof. Dr. Jermendy György

09.00–09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)
Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diszkusszió

Üléselnök: Dr. Jermendy György

09.30–09.55 *Dr. Halmos Tamás:* Epesavak szerepe az anyagcsere szabályozásában – perspektivikus terápiás lehetőségek

09.55–10.20 *Dr. Gerő László:* A degludek inzulinnal végzett új klinikai tanulmányok tanulságai

10.20–10.45 *Dr. Karádi István:* A sztatinok diabetogen hatása és a sztatinasszociált izompanaszok kérdésköre

10.45–11.10 *Dr. Kempler Péter:* A szénhidrátanyagcsere-zavar hatása az autonóm funkcióra és az autonóm neuropathia hatása a szénhidrát-anyagcserére

11.10–11.40 Szünet

Üléselnök: Dr. Halmos Tamás

11.40–12.05 *Dr. Jermendy György:* A 2017-ben ismertté vált, 2-es típusú diabetesben végzett, kardiovaszkuláris kimeneteli eseményeket vizsgáló nagy tanulmányok tanulságai

12.05–12.30 *Dr. Winkler Gábor:* GLP-1-receptoragonista és bázisinzulin-analóg fix kombináció – a 2-es típusú diabetes új kezelési lehetősége

12.30–12.55 *Dr. Wittmann István:* Cukorbetegség és krónikus vesebetegség – mire vigyázzon a háziorvos és a diabetológus?

12.55–13.20 *Dr. Hidvégi Tibor:* Szociokulturális helyzet és diabetes

Zárszó

13.30 Állófogadás

A rendezvény akkreditált, a részvétel az orvostovábbképzés keretén belül 8 kreditpont értékű.

doreta® SR

tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg
retard tabletta

ÚJ[1]



Egyedülálló retard tramadol kombináció a magyar piacon.[1,2]

Doreta® SR – Innováció a hatékony fájdalomcsillapításért.

Doreta SR 75 mg/650 mg retard tabletta 75 mg tramadol-hidrokloridot (ami egyenértékű 65,88 mg tramadollal) és 650 mg paracetamolt tartalmaz retard tablettánként. **Terápiás javallatok:** mérsékelt-súlyos fájdalom tüneti kezelésére javallott, felnőttek és 12 éven felüli serdülők számára. Alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akik mérsékelt-súlyos fájdalma megítélés alapján tramadol és paracetamol kombinációját igényli. **Adagolás és alkalmazás:** Az adagot a fájdalom intenzitása és az egyes betegek érzékenysége szerint kell beállítani. Általában a fájdalomcsillapítás szempontjából legkisebb hatékony adagot kell kiválasztani. Kezdő adagként egy, legfeljebb két Doreta SR retard tabletta ajánlott (ami egyenértékű 75 mg illetve 150 mg tramadol-hidrokloriddal és 650 mg illetve 1300 mg paracetamollal). További adagok szükség szerint bevehetők, azonban nem szabad túllépni a napi 4 tablettát (ami egyenértékű 300 mg tramadol-hidrokloriddal és 2600 mg paracetamollal). Az adagolási intervallum nem lehet rövidebb tizenkét óránál. A Doreta SR semmilyen körülmények között sem alkalmazható a feltétlenül szükségesnél hosszabb ideig. Ha a betegség természete és súlyossága miatt ismételt alkalmazás, vagy hosszú távú kezelés szükséges, akkor gondos, rendszeres monitorozással kell értékelni (lehetőség szerint kezelési szüneteket tartva), hogy szükséges-e folytatni a kezelést. *Gyermekek:* A Doreta SR hatásosságát és biztonságosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A kezelés ezért nem ajánlott ebben a betegcsoportban. *Idősek:* 75 éves korig dózismódosítás nem feltétlenül szükséges, amennyiben klinikailag megnyilvánuló máj- vagy veseelégtelenség nem áll fenn. 75 éven felüli betegeknél az eliminációi elhúzódhat. Ezért, amennyiben szükséges, az adagolási intervallumot meg kell nyújtani a beteg igényei szerint. *Vesekárosodás:* Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a tramadol eliminációja késleltetett. Ilyen esetben az adagolási intervallumok a beteg igényei szerint történő megnyújtását gondosan mérlegelni kell. *Májkárosodás:* Májkárosodásban szenvedő betegeknél a tramadol eliminációja késleltetett. Ezeknél a betegeknél gondosan mérlegelendő az adagolási intervallum növelése a beteg igénye szerint. Paracetamol tartalma miatt a Doreta SR súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem alkalmazható. Szájon át történő alkalmazásra. A retard tablettákat egészben, elegendő mennyiségű folyadékkal kell lenyelni. A tablettákat nem szabad összetörni vagy szétrágni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Alkohol, altatószerek, centrálisan ható fájdalomcsillapítók, opioidok vagy pszichotróp gyógyszerek okozta akut mérgezés. A Doreta SR nem alkalmazható olyan betegeknél, akik monoamino-oxidáz gátlókat kapnak, vagy ezen gyógyszerek megvonását követő két héten belül vannak. Súlyos májkárosodás. Kezeléssel nem kontrollált epilepszia. Terhesség: Mivel a Doreta SR egy fix hatóanyag-kombináció, melyben az egyik hatóanyag a tramadol, a terhesség alatt nem alkalmazható. Szoptatás: Mivel a Doreta SR egy fix hatóanyag-kombináció melyben az egyik hatóanyag a tramadol, a szoptatás alatt legfeljebb egyszer alkalmazható vagy alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A tramadol-hidroklorid álmosságot vagy szédülést okozhat – ezt alkohol vagy más központi idegrendszeri depresszánsok fokozhatják. Amennyiben a beteget ez érinti, a betegnek nem szabad vezetnie vagy gépeket kezelnie. **Mellékhatások:** A paracetamol/tramadol kombinációval elvégzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban bejelentett mellékhatások a betegek több mint 10%-ánál megfigyelt hányinger, szédülés, és aluszékonyság voltak. Ezen kívül gyakori a zavart állapot, kedélyváltozások (szorongás, idegesség, euphoria), alvászavarok, fejfájás, remegés, hányás, székrekedés, szájszárazság, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar, flatulentia, hiperhidró-zis, viszketés. *A tramadol-túladagolás tünetei:* Tramadol-mérgezés esetén elvileg a többi centrálisan ható fájdalomcsillapítóéhoz (opioidokéhoz) hasonló tünetekre kell számítani. Ezek elsősorban a következők: pupillaszűkület, hányás, szív-érrendszeri összeomlás, akár kómáig súlyosbodó tudatzavar, görcsrohamok, akár légzésleállásig fokozódó légzésdepresszió. *A paracetamol-túladagolás tünetei:* A túladagolás különös aggodalomra ad okot kisgyermekeknél. A paracetamol túladagolás tünetei az első 24 órában: sápadtság, hányinger, hányás, étvágytalanság és hasi fájdalom. A májkárosodás 12-48 órával lenyelés után válhat észlelhetővé. Glukózanyagcsere-rendellenességek és metabolikus acidosis léphetnek fel. Súlyos mérgezésben a májelégtelenség encephalopathiához, kómához súlyosbodhat és halállal végződhet. Heveny veseelégtelenség akut tubuláris necrosissal még súlyos májkárosodás hiján is kialakulhat. Szívritmuszavarokról és pancreatitisről is beszámoltak. **Megjegyzés:** ❖❖ (két keresztes).Osztályozás: **II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Forg.eng jog.:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia. **Érv.:** 2016. 08. 25.

	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén (Ft)	Kiemelt támogatási összeg (Ft)	Térítési díj kiemelt támogatás esetén (Ft)	Közgyógyon kiváltható-e
Doreta SR 75 mg / 650 mg 10x retard tabletta	870	76	794	304	566	✓
Doreta SR 75 mg / 650 mg 30x retard tabletta	1 634	372	1 262	345	1 289	✓

Az árak 2017. október 1-jétől érvényesek. A mindenkori árakkal kapcsolatos bővebb információt a NEAK honlapján - http://neak.gov.hu/ - találhat.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását vagy forduljon a gyártó magyarországi képviseletéhez: Krka Magyarország Kft., 1036 Budapest, Pacsirtamező utca 5. I/3. Tel.: (1) 355 8490; Fax: (1) 214 9520.

Irodalom:

1. IMS adatbázis **2.** A Magyarországon forgalmazott TB-támogatásban részesülő tramadol kombinációjú készítmények között. Publikus Gyógyszertörzs (PUPHA) adatbázis 2017.május 1. www.neak.gov.hu

Az anyag lezárásának dátuma: 2017. szeptember 28. - Hungary, Doreta-SR_Ad210x273_201709

KRKA

Fejlesztés és tudás az egészségnek szentelve. Épp ezért kitartóan és elkötelezetten dolgozunk egyetlen cél — kiváló minőségű, hatásos és biztonságos gyógyszer fejlesztése érdekében.

Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



- ✓ **GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE**
- ✓ **OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)**
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előiratot (OGYI/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2016. október 1.

STRATHMANN