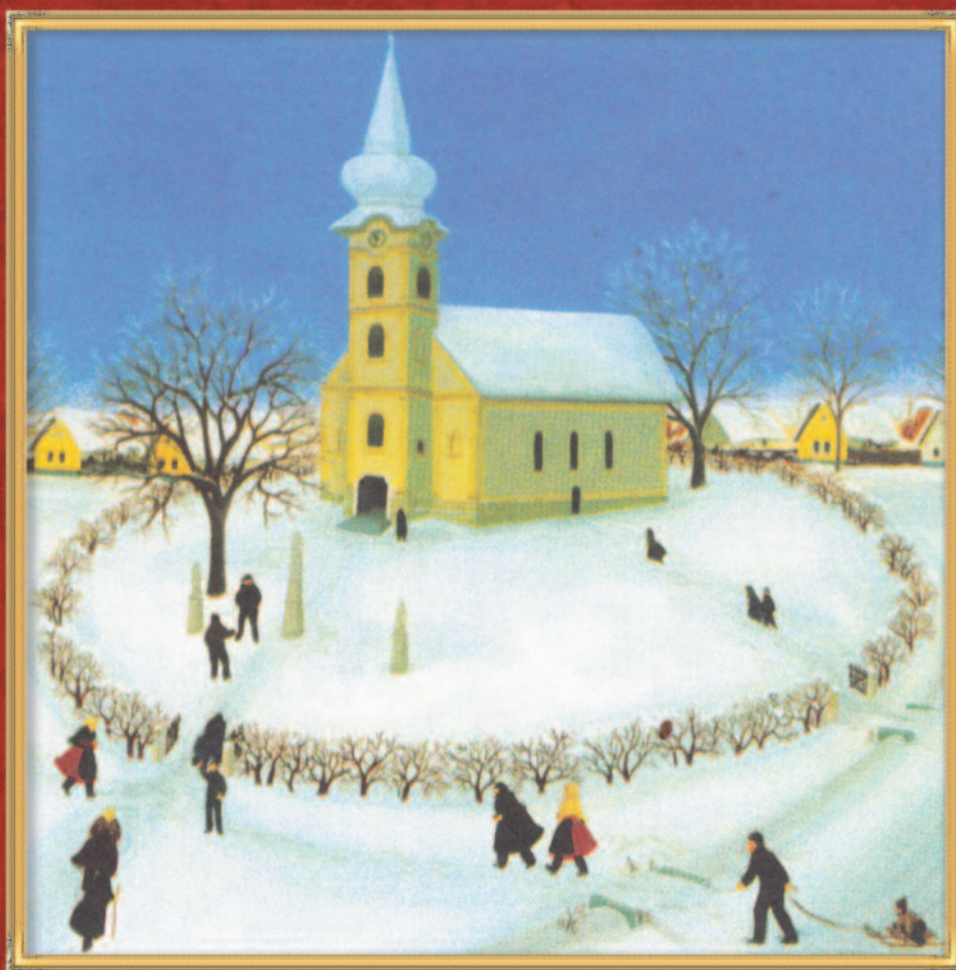


MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

- Egyesített erővel a remisszó eléréseért^{1,2} enyhe-, közép súlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére



PENTASA®



CORTIMENT®

Pentasa® 4 g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000 mg meszsalazin tasakonként. Pentasa® 2 g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000 mg meszsalazin tasakonként Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. április 11.

Cortiment® 9 mg retard tablettá (OGYI-T-22753/01) Egy tablettá 9 mg budezonidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. március 8. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja a standon és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapon. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

A feltüntetett 2019. október 1-től is érvényes árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

FERRING/PEN-COR/2019/10/291

Termék	Közfinanszírozás alapjából elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90%, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4 g retard granulátum 30x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2 g retard granulátum 60x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Cortiment 9 mg retard tablettá 30x	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06-1-236 3899
E-mail: ferring@ferring.hu

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

DR. FONTOS GÉZA DR. ANDRÉKA PÉTER	53	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK FELNŐTTKORI NEM KOSZORÚÉR BEAVATKOZÁSOK
DR. ILLÉS DÓRA DR. CZAKÓ LÁSZLÓ	63	A DIABETES ÉS AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEI: PANCREATITIS ÉS EMÉSZTŐRENDSZERI TUMOROK
DR. FÖLDI ILDIKÓ DR. SZTANEK FERENC DR. PAPP MÁRIA	68	DIABETES MELLITUS KEZELÉSE MÁJBETEGEKBEN
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. BARABÁS LORÁND DR. BAKUCZ TAMÁS DR. PÁLINKÁS DÁNIEL DR. TULASSAY ZSOLT	78	A GYOMORSAVGÁTTLÁS TÖRTÉNETÉNEK MÉRFOLDKÖVEI
MÉSZÁROS ÁKOS	84	MŰVÉSZET A MAGYARSÁG TIPIKUS MEGTESTESÍTŐJE: NAGY ISTVÁN FESTŐMŰVÉSZ
DR. KRUTSAY MIKLÓS	90	SÉTA EGER BELVÁROSÁBAN
PALLÓS TAMÁS	99	EZER ÉV A BAROKK GYŰRŰJÉBEN. LÁTOGATÁS AZ EGRI ÉRSEKI PALOTÁBAN

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

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

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

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint 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 figyelembevételére 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. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák 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. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusan javasoljuk általában írni:** a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (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 úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó átrajzoltatja.
- **A fényképeket 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 az ábrákat ne helyezzék Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

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

Összefoglalás

A kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és 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, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák 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 cím rövidítések (*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(1): 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 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. Fontos Géza

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán 1993-ban kapott diplomát, 1995-től a Gottsegen Országos Kardiológiai Intézetben dolgozik, jelenleg a Hemodinamikai Osztály vezetője. Számos hazai és európai orvosi társaság tagja. Külföldi tanulmányúton Franciaországban és ismételt Nagy-Britanniában sajátította el a hemodinamikai vizsgálatok részleteit. Számos nemzetközi klinikai vizsgálat résztvevője.

Dr. Földi Ildikó

2006-ban szerzett általános orvosi diplomát Debrecenben, azóta a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetében a Gasztroenterológiai Tanszéken dolgozik. Két gyermeke születése (2010, 2013) után 2016-ban belgyógyászat, 2019-ben gasztroenterológia szakvizsgát tett, 2017-ben PhD fokozatot szerzett. Fő érdeklődési területei: hepatológia, hasnyálmirigy-betegségek, coeliakia.

Dr. Hersényi László

1985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987–2016 között a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. 2016. július 1-től a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ (Honvéd Kórház) Gasztroenterológiai Osztályának osztályvezető főorvosa. PhD-fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. 2016–2018 között a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöke, a Magyar Belgyógyász Társaság főtársa, a Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégium Tanácsadó Testület tagja. Az Európai Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja (UEG United European Gastroenterology – General Assembly), az EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) tagja.

Dr. Illés Dóra

2014-ben szerzett általános orvosi diplomát a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán, „summa cum laude” minősítéssel. Végzése óta a szegedi I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik. Általános belgyógyász szakképesítést 2019-ben szerzett, jelenleg gasztroenterológiai szakképzésben vesz részt. 2018 tavasza óta a Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának vezetőségi tagja. Főbb érdeklődési területei a pancreatobiliaris betegségek, a diabetes mellitus, a hasnyálmirigy-rák, ez utóbbiak kapcsolata, a hasnyálmirigy-rák korai diagnosztikai lehetőségei és az endoszkópos ultrahangvizsgálatok.

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. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi 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. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Lívia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Harthuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

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 Archívum © 2019

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>

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2020/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Kosztin Annamária: A kardiális reszinkronizációs terápia

Dr. Szauder Ipoly: A palpitáció diagnosztikus megközelítése: a hipertónia szerepe és felismerésének fontossága

Dr. Gerő László: A rozuvasztatin + ezetimib együttes alkalmazásának klinikai vonatkozásai, az új ajánlások

Dr. Eggenhofer Judit: Nanotechnológia – a multidiszciplináris tudomány

Dr. Balogh Orsolya: Amit a belgyógyásznak a szívtültetésről tudnia kell

Dr. Nagy Ágnes: Haemophilia A és B, gátlótestes haemophilia

Dr. Krutsay Miklós: Szent Máté elhívása

Mészáros Ákos: A veszély előérzete – Farkas István festőművészete

FELNŐTTKORI NEM KOSZORÚÉR BEAVATKOZÁSOK

Dr. Fontos Géza, Dr. Andréka Péter

Gottsegen Országos Kardiológiai Intézet, Hemodinamikai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nem koszorúéren végzett szívkatéteres beavatkozások (más néven strukturális katéterterápiás intervenciók) a percutan terápiás spektrum viszonylag új területét képviselik, amelyekkel olyan veleszületett és szerzett szívbetegségeket lehet gyógyítani, amelyek korábban vagy csak hagyományos szívműtéttel, vagy esetleg még úgy sem voltak korrigálhatók. Ez az új terület – a klasszikus coronariabeavatkozásokkal összehasonlítva – sok szempontból jelentősen eltérő megközelítést tesz szükségessé. A legfontosabb, hogy a beteg számára optimális kezelés kiválasztása minden esetben csapatmunka kell, hogy legyen (heart team). A helyi multidiszciplináris csapatban helyet kell, hogy kapjon a beteg kezelőorvosa, kardiológiai képalkotó szakorvos, aneszteziológus, szívsebész és intervencionális kardiológus. Közös jellemzőjük még a beavatkozás előtt (sőt lehetőleg a csapatdöntés előtt) elvégzett pontos, célzott képalkotás (TTE, TEE, CT, MR), szükség szerint kiegészítve funkcionális vizsgálatokkal. A fentieken túl elengedhetetlen, hogy a strukturális katéterterápiás intervenciókat ezekhez a beavatkozásokhoz adaptált katéteres laboratóriumban, megfelelően felkészült és ezen eljárásokban járatos csapat végezze.*

Kulcsszavak: *strukturális intervenció, ballonos valvuloplasztika, percutan billentyűimplantáció, percutan billentyűplasztika, nyitott foramen ovale zárása, bal pitvari fülcse zárás, pitvari sövényhiány zárása, posztinfarktusos septumruptura zárása, alkoholos septumabláció*

Fontos G, Andréka P: TRANSCATHETER NON-CORONARY INTERVENTIONS

SUMMARY: *Transcatheter non-coronary interventions (structural heart interventions) represent a new field of percutaneous treatments covering a wide range of congenital and acquired conditions that were previously treated either surgically or not addressed at all. This new territory – as compared to percutaneous coronary interventions – has several distinguishing characteristics. First, the so-called 'Heart Team' is responsible for choosing the most optimal treatment strategy for individual patients. The local multidisciplinary heart team consists of at least a clinical/non-invasive cardiologist, imaging physician, anesthesiologist, cardiac surgeon and interventional cardiologist. Apart from that thorough imaging studies (TTE, TEE, CT, MRI) together with functional tests are essential to select the patients who will benefit from percutaneous intervention. All structural heart interventions should be performed in cardiac catheterization laboratories that are adapted to perform these procedures, by trained and experienced teams.*

Keywords: *structural intervention, balloon valvuloplasty, transcatheter valve implantation, percutaneous valve repair, PFO closure, LAA closure, ASD closure, VSR closure, Percutaneous transluminal septal myocardial ablation*

Magy Belorv Arch 2020; 73: 53–62.

Percutan műtétek billentyűbetegségekben^{1, 2}

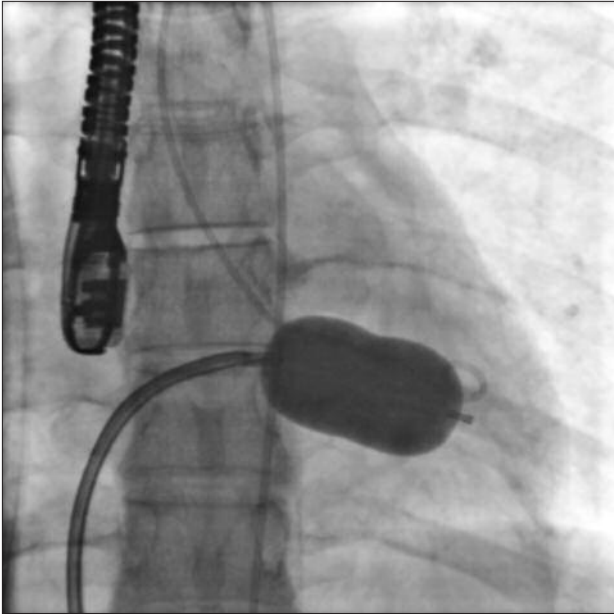
Mitralis billentyű intervenciók

Percutan mitralis commissurotómia (PMC)

A reumás eredetű mitralis stenosis kezelésében jól meghatározható helyet foglal el a percutan mitralis commissurotómia. Az európai ajánlás meglehetősen egyértelműen fogalmaz a mitralis stenosis kezelésével kapcsolatban: PMC végzendő <1,5 cm² MVA esetén, ha az tüneteket okoz, vagy ha magas embólia-, ill. hemodinamikai dekompenzáció kockázattal jár. Műtét

javasolt, ha a PMC kontraindikált, vagy ha az anatómia a PMC-nek nem kedvező. Gyógyszeres kezelést a terheléses vizsgálattal is tünetmentes, kis kockázatú beteg kapjon.

A beavatkozást vena femoralis behatolásból végezzük, a billentyűdilatációhoz leggyakrabban használt Inoue-ballont transeptális punkciót követően vezetjük a jobb pitvarból a bal pitvarba, majd a szűkült mitralis billentyűn keresztül a bal kamrába. A piskóta formájú ballon felfújását transoesophagealis echokardiográfiás (TEE) és fluoroszkópiás kontroll mellett végezzük (*I. ábra*). A ballon leeresztése után echokardiográfiás és hemodinamikai módszerrel is megítéljük a reziduális



1. ábra. Percutan mitralis commissurotomia Inoue-ballonnal

stenosist, és az esetleges regurgitációt, 3D TEE-vel pedig a fuzionált commissurák szeparációját. Szuboptimális eredmény esetén a ballont kissé nagyobbra nyitva ismételt dilatációt végzünk.

Percutan billentyűplasztika³

A mitralis regurgitáció percutan kezelési lehetőségei jelenleg még meglehetősen korlátozottak. Ennek oka, hogy a mitralis billentyű rendkívül összetett szerkezet, annak függvényében, hogy melyik komponensének rendellenességével állunk szemben, a regurgitáció patomechanizmusa is sokféle lehet. A mitralis regurgitáció kezelésének arany standardja a szívsebészeti megoldás: lehetőség szerint a billentyűplasztika, annak kivitelezhetetlensége esetén a billentyűcsere. A sebészi mitralis billentyű plasztika a háttérben meghúzódó anatómiai vagy funkcionális rendellenességek sokszínűségéből adódóan rendkívül változatos műtétechnikák alkalmazását teszik szükségessé.

A percutan katéterterápiás eszköztárban a vitorlák, az anulus és az ínhúrok korrekciójára is vannak ígéretes próbálkozások, de jelenleg nincs olyan technika, amely ezek kombinálására is alkalmas lenne. Éppen ezért a beavatkozásoknál kiemelt jelentőségű az anatómiai alapú beteg kiválasztás.

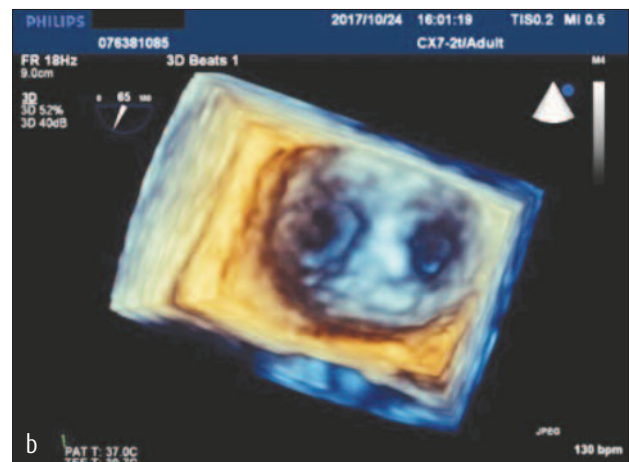
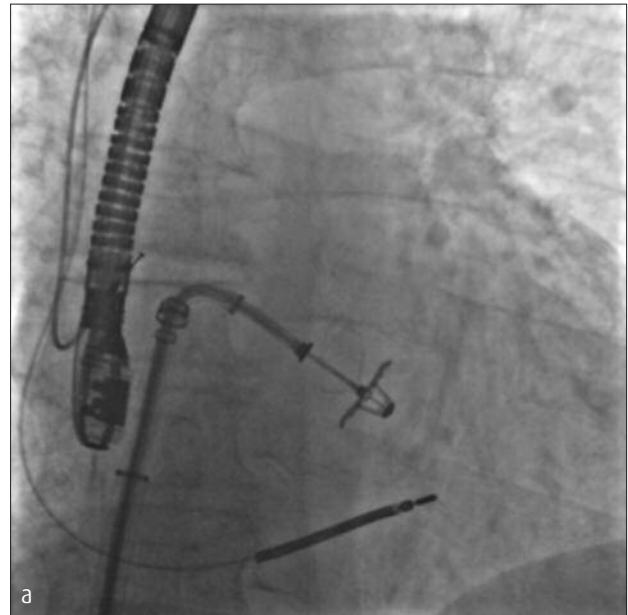
Edge-to-edge plasztika⁴⁻⁶

A jelenleg elérhető percutan mitralis billentyű plasztika technikák közül az Alfieri-műtetet utánzó kettős mitralis orificiumot készítő MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, California) az egyetlen, amelyik már a mindennapi betegellátásban is megtalálta a helyét. Az

eszköz 2008-ban kapta meg az európai forgalomba hozatalhoz szükséges CE jelet, világszerte több mint 50 000 betegben végeztek már MitraClip-beültetést. Ezzel az eszközzel már több pozitív eredményt hozó klinikai vizsgálat is rendelkezésünkre áll (EVEREST I-II., ACCESS, REALISM).

A clipet vena femoralis behatolásból, 24 F-es guiding katéteren keresztül transeptális megközelítésből helyezzük fel, TEE kontroll alatt (2. ábra). Sikertelen lerakás után az eszköz újra kinyitható és repositionálható. Az esetek egy részében egynél több clip betültetésével érhető csak el a kívánt MR-csökkenés.

Az eljárás azokban a tünetes, műtéti korrekcióról visszautasított, primer vagy funkcionális MR $\geq 3+$ betegekben lehet indokolt, akik az echokardiográfiás minimumfeltételeket teljesítik. Ezek közül legfontosabbak az A2P2 területi regurgitáció, illetve az elegendő coaptatio (összeillesztés) a vitorlák megragadásához.



2. ábra. MitraClip-beavatkozás közben készült fluoroszkópiás (a) és 3D TEE (b) felvételek

Sinus coronarius anuloplasztika

Jelenleg az egyetlen CE jelzéssel rendelkező percutan mitralis anuloplasztikára alkalmas eszköz a Carillon Mitral Contour System (Cardiac Dimensions). Működési elve azon alapul, hogy a sinus coronarius (CS) a mitralis anulus közvetlen közelében fut, ezért a CS rövidítésével az anulusdilatáció mértéke csökkenthető, amelynek következtében a funkcionális mitralis regurgitáció is mérséklődik. A beavatkozás során vénás behatolásból implantálják az eszközt, mely 2 stentszerű horgony közé kifeszített hűrből áll. A kezdeti klinikai vizsgálati eredmények (TITAN I-II.) biztatók, azonban a szélesebb körű elterjedéshez további, nagyobb elemszámú, randomizált tanulmányok nélkülözhetetlenek.

Percutan inhúr-implantáció

A NeoChord eszköz segítségével transapicalis behatolásból, TEE kontroll mellett lehetséges PTFE varratokkal pótolni az inhúrokat. Ugyan pozitív klinikai vizsgálattal (TACT trial), sőt CE jelzéssel is rendelkezik a termék, a klinikai gyakorlatban még nem találta meg a helyét.

Percutan műbillentyű-implantáció

Sokak szerint a mitralis regurgitáció percutan terápiájában az áttörést a transzkatéteres billentyűimplantáció hozhatja meg. Több kifejezetten ígéretes billentyű már a klinikai kipróbálás szakaszában van: Intrepid (Medtronic), Tendyne (Abbott), CardiAQ (Edwards); összességében több mint 200 sikeres implantáció történt, valamennyi transapicalis behatolásból.

Már most is van azonban egy szűk betegcsoport, akikben a percutan billentyűimplantációval tudunk segíteni: a korábban sebészi biológiai billentyű beültetésben vagy ring plasztikában részesültek. Az ő esetükben a ballonnal expandálható (eredetileg aorta-) billentyűhöz nélkülözhetetlen horgonyzó zóna biztosított. A transzkatéteres billentyű transseptalis vagy transapicalis úton a megfelelő helyzetbe vezethető.

Jelenleg még nem tudhatjuk, hogy a fent ismertetett percutan mitralis plasztikai technikák, esetleg a katéteres műbillentyű-implantáció – a TAVI-hoz hasonlóan – forradalmasítja-e a mitralis regurgitáció terápiáját, de az világosan látszik, hogy már most is vannak a kezünkben kitűnő eszközök (MitraClip), a fejlesztés gőzerővel folyik, az állatlatlan betegszám pedig óriási.

Aortabillentyű-intervenciók

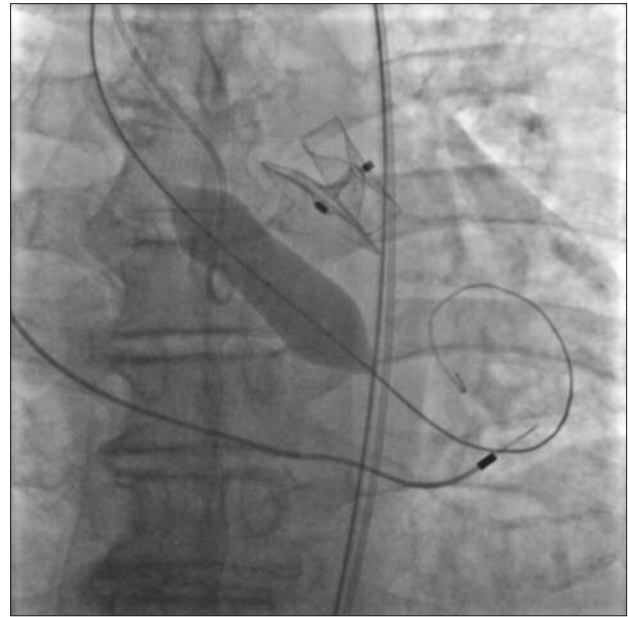
Ballon valvuloplasztika

Felnőttkori aortaszűkületben a billentyű ballonos dilatációja a 80-as évek kezdeti optimizmusát követően, az időközben napvilágra került közép- és hosszú távú eredmények birtokában nem jelenti a műtėti billentyűcsere alternatíváját.

A beavatkozás alacsony akut komplikációs ráta mellett, elfogadható kezdeti eredményt biztosít (átlagos csúcsgradiens-csökkenés 60 → 30 Hgmm, areanövekedés 0,6 → 0,9 cm²), azonban az egyéves túlélés mindössze 65%, az eseménymentesség (halál, ismételt ballonplasztika vagy billentyűműtét) 1 évnél 40%, 2 évnél 25%.

Alkalmazása indokolt lehet hemodinamikailag instabil, műtét szempontjából nagy kockázatú betegek esetén, hídkezelésként a műtėti kockázat csökkentése céljából („bridge to surgery” vagy „bridge to TAVI”) és sürgős nem kardiális műtét előtt.

A 3. ábrán egy aortabillentyű ballonos valvuloplasztikájának felvétele látható (a beteg korábban bal pitvari fülcse záráson is átesett).



3. ábra. Aortabillentyű-valvuloplasztika

Percutan műbillentyű-implantáció (transcatheter aortic valve implantation, TAVI)⁷

Panaszos aortabillentyű-szűkületben szenvedő betegek számára a billentyűcsere felbecsülhetetlen prognosztikai előnyt jelent. A thoracotomia, az aortotomia és a szívmotor alkalmazásából adódó morbiditás és mortalitás alternatív megoldások kereséséhez vezetett. A transzkatéteres endovascularis aortabillentyű beültetéssel szerzett kezdeti tapasztalatok igazolták az eljárás megvalósíthatóságát és hatékonyságát, azonban az akkori eszközökkel a beavatkozás meglehetősen nehézkes volt. Időközben az eszközök és a beültetés technika látványos fejlődésnek indultak, az operatórok is egyre gyakorlottabbakká váltak. A transzkatéteres beültetést követő rövid és középtávú hemodinamikai eredmények, valamint a klinikai kimenetel rendkívül biztató.

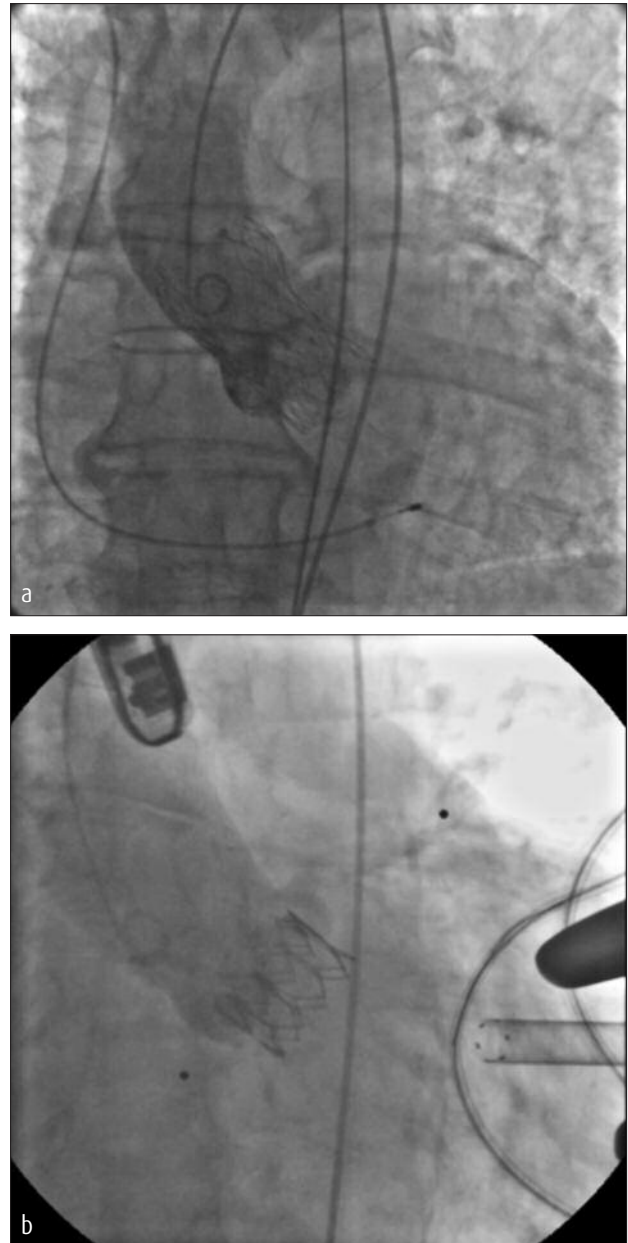
A rendelkezésünkre álló randomizált klinikai vizsgálatokból rizikócsopontonként a következő megállapításokat tehetjük:

- Az extrém nagy sebészi kockázatú betegcsoportban – lényegében sebészi kontraindikációt jelent – a TAVI (még az első generációs billentyűkkel is) szignifikáns mortalitási és életminőségi előnyt jelent a konzervatív kezeléshez képest (PARTNER IB, CoreValve US pivotal Extrem Risk).^{8, 9}
- A nagy sebészi kockázatú betegekben az első generációs billentyűkkel végrehajtott TAVI nem rosszabb (non-inferior) a sebészi billentyűcserével összevetve (PARTNER IA, CoreValve US pivotal High Risk).^{10, 11}
- Közepes sebészi kockázatú betegek esetén az újabb generációs billentyűket alkalmazva a TAVI legalább nem rosszabb a sebészi billentyűcserével összehasonlítva (PARTNER II, SURTAVI).^{12, 13}
- Kis kockázatú betegek bevonásával eddig zajlott randomizált vizsgálatok (PARTNER 3, Evolut Low-Risk) eredményei azt mutatják, hogy a transzkatóteres aortabillentyű-implantáció bizonyosan nem rosszabb a sebészi billentyűcseréhez hasonlítva.¹⁴⁻¹⁷
- Rizikócsoporttól függetlenül, a jelenlegi klinikai gyakorlatban alkalmazott billentyűkkel végzett randomizált vizsgálatok rávilágítanak a két technika (sebészi vs. transzkatóteres) előnyeire és hátrányaira. A TAVI mellett szól az előnyösebb biztonságossági és felépülési profil: kisebb ösztörtalitás és kevesebb major stroke, rövidebb kórházi kezelés, jobb életminőség. A sebészi billentyűcserét követően ritkább a paravalvularis leak előfordulása és a tartós pacemaker igény.^{18, 19}

A 2002-ben elvégzett első TAVI óta eltelt időben a percutan billentyűk és vivőkatétereik nagyon látványosan fejlődtek. Két billentyűcsaláddal világszerte több mint 120 000 beavatkozás történt, jelenleg is ez a két eszköz uralja a világpiac >90%-át. A legelső implantációt Alain Cribier hajtotta végre, a róla elnevezett Cribier-Edwards ballonnal expandálható billentyűvel. Ez a billentyűtípus már a negyedik generációnál tart (Cribier-Edwards, Edwards SAPIEN, SAPIEN XT, SAPIEN 3), közös jellemzőjük a ballonkatéteres implantáció. A legutóbbi generációt képviselő SAPIEN 3 billentyű ≥ 5 mm-es arteria femoralison is felvezethető, a billentyű áthaladásakor feltáguló bevezető katéter segítségével (E-Sheath). A másik említést érdemlő transzkatóteres billentyűcsalád a CoreValve (Medtronic). Jelenleg a második és harmadik generációs eszközöket használjuk (CoreValve classic, Evolut-R, Evolut-Pro), a negyedik generációs vivőkatéterrel. Legfőbb jellemzői az öntáguló nitinolkeret, teljes visszacsukhatóság és újrapozicionálhatóság. Ezen felül az Evolut-

Pro paravalvularis leak kialakulását csökkentő pericardiumszoknyával rendelkezik a natív anulus magasságában. Az Evolut-R esetében 5 mm, az Evolut-Pro-nál 5,5 mm az a legkisebb iliofemorális érátmérő, amelynél a katéter még biztonságosan felvezethető.

A 4. ábrán transfemorális úton implantált Evolut R billentyű (a) és transapicalisan bevezetett Sapien XT billentyű (b) aortográfiás felvétele látható.



4. ábra. TAVI-beavatkozás Evolut R (a) és Sapien XT (b) billentyűvel

A legnagyobb felelősség azoknak a betegeknek a kiválasztása, akik a percutan aortabillentyű-beültetésből a legtöbbet nyerhetik. A sikeres beavatkozáshoz számos tényező egyidejű, gondos mérlegelése szüksé-

ges: az *indikáció* oldaláról 1. az AS súlyosságának és prognózisának megítélése, 2. a társbetegségek számbavétele, 3. a sebészi beavatkozás kockázatának becslése; a *feltételek* szempontjából a kivitelezhetőség elbírálása (behatolási kapu, aorta- és coronariaanatómia). Ezek mellett a döntésnél figyelembe kell venni a helyi (ország, kórház) finanszírozási és logisztikai szempontokat is. Egy adott beteg kezeléséről a végső döntést ezért a helyi „heart team” kell, hogy meghozza a kezelőorvos, szívsebész, aneszteziológus, képalkotó orvos és intervencionális kardiológus jelenlétében. Valamennyi nemzetközi ajánlás kiemeli, hogy TAVI csak szívsebészettel rendelkező kórházban végezhető.

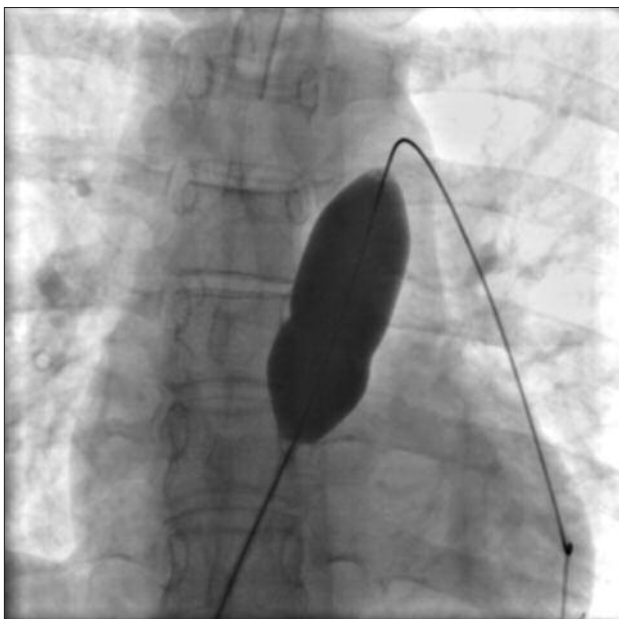
Pulmonalis billentyű intervenciók

Ballon valvuloplasztika

A pulmonalis billentyű ballonkatéteres dilatációja viszonylag egyszerű, biztonságos technika, amelynek hosszú távú eredményessége is többnyire kitűnő.

A beavatkozást tünetes pulmonalis billentyű szűkület esetén végezzük (dyspnoe, angina, syncope), illetve akár tünetmentes betegekben is, amennyiben normális perctérfogat mellett a csúcsgradiens >50 Hgmm.

Vénás behatolást követően egy 10–14 F katétert vezetünk a jobb pitvaron és jobb kamrán keresztül a jobb kamra kiáramlásába, majd az echokardiográfiával mért anulusnak megfelelő ballonkatéterrel elvégezzük a billentyű tágítását (5. ábra). Az ideális ballon/anulus arány 1,2. A beavatkozás végén hemodinamikai és echokardiográfiás kontrollt végzünk.

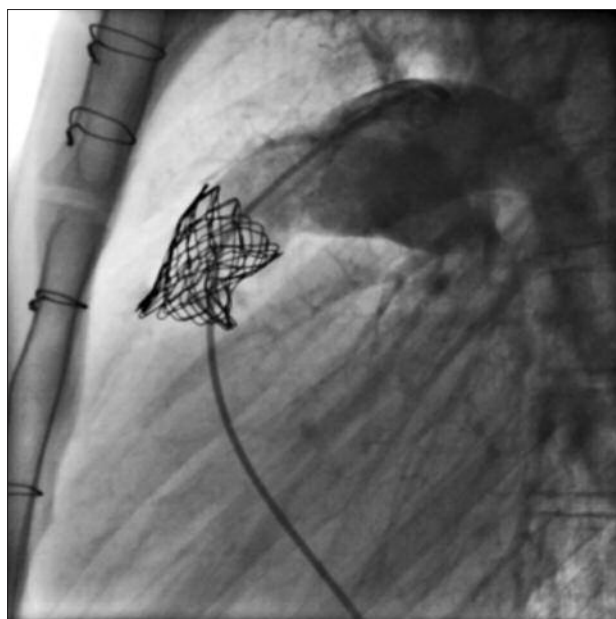


5. ábra. Pulmonalis billentyű valvuloplasztika

Percutan műbillentyű-implantáció

Jelenleg csak jobb kamra – arteria pulmonalis conduit diszfunkció (insuff., stenosis, vagy mindkettő) kezelésére rendelkezünk transzkatóteres módon implantálható, a ballonnal expandálható Melody (Medtronic) billentyűvel. A beavatkozás célja conduit stenosis és/vagy regurgitáció megszüntetése a conduit-élettartam meghosszabbítása és az ismételt sebészi beavatkozás késleltetése. A beavatkozás vena femoralis behatolásból történik, 22 F méretű bevezető katéterrel. A katétert jobb pitvaron és jobb kamrán keresztül vezetjük a conduiton át a pulmonalis artériába. A billentyű lerakása előtt a biztonságosság fokozása céljából covered stenttel fedjük a homograft célszakaszát, egyrészt a többnyire rendkívül meszes környezetben az esetleges ruptura megelőzésére, másrészt a billentyű stabilabb rögzítése céljából (6. ábra).

Natív pulmonalis billentyű insufficiencia katéteres kezelésére vizsgálati szakaszban van az öntáguló Harmony (Medtronic) billentyű, amellyel a kezdeti eredmények rendkívül biztatók.



6. ábra. Melody-billentyű implantációja pulmonalis homograftba

Tricuspidalis billentyű intervenciók

Tricuspidalis billentyűhöz kifejlesztett dedikált eszköz jelenleg még nincs. A mitralis billentyű technikai közül néhány azonban alkalmazható tricuspidalis pozícióban is: ballonos valvuloplasztika, billentyűimplantáció korábban sebészi biológiai billentyű beültetésben vagy ring plasztikában részesültek esetén. A MitraClip eszközzel is megjelentek közlemények erősen szelektált betegpopulációban, elfogadható eredményességgel.²¹

Paravalvularis leak zárások²²

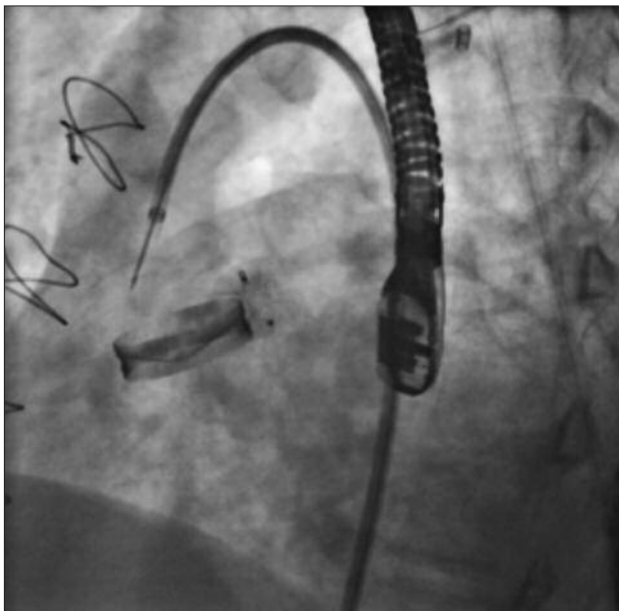
Klinikailag jelentős paravalvularis leak (PVL) (szíve-légtelenséggel, endocarditisszel vagy haemolysissel járó) a sebészi billentyűcsérék 1-5%-ában fordul elő. A sebészi eljárás a javasolt beavatkozás, azonban ennek halálozása >15%-os.

A szakirodalomban a PVL percutan intervencióval történő zárására sokféle eszközzel szerzett tapasztalatokra találunk utalást, leggyakrabban az Amplatzer eszközcsalád tagjaival. Az egyes közlések rendkívül nagy szórást mutatnak a kezdeti sikerarányra vonatkozóan (60–90%), és az ismételt intervenció szükségességének vonatkozásában is (~40%). Az ismételt intervenció reziduális PVL vagy eszközembolizáció miatt szokott bekövetkezni.

A paravalvularis leakek katéteres zárása előtt kiemelten fontos a pontos anatómia tisztázása. A beavatkozás tervezéséhez ismernünk kell a sebészi billentyű típusát, a defektusok számát, méretét, alakját és a billentyűkerettől való távolságát. Ezek ismeretében lehet kialakítani az implantációs stratégiát.

A behatolási kapu aortabillentyű melletti leak esetén leggyakrabban az arteria femoralis. Innen retrográd kell átjutni a defektuson, majd a megfelelő méretű és típusú occluder distalis korongját a bal kamrában, a proximalist az aortás oldalon kinyitva pozicionáljuk.

A mitralis billentyű körüli leakek zárása technikailag összetettebb. A behatolási kapu lehet a vena femoralis vagy a szívcsúcs (transapicalis). Vénapunkció után transseptalisán vezetjük a katétert a jobb pitvarból a bal pitvarba. Vezetődróttal a defektuson keresztül a bal kamrába és az aortába jutunk, ahol a drót végét az arteria femoralis felől felvezetett lasszó- (snare) katé-



7. ábra. Aorta mechanikus műbillentyű melletti paravalvularis leak katéteres zárása Amplatzer mVSD occluderrel

terrel megragadjuk, és kihúzzuk. Az ily módon képzett A-V loop nélkül a vena femoralis – vena cava inferior – jobb pitvar – bal pitvar – bal kamra út kanyarulatain a vezető katétert nem lehet áttolni. A bal kamrába juttatott katéterből a vezetődrótot kihúzzuk, majd a megfelelő méretű és típusú occluder distalis korongját a bal kamrában, a proximalist a bal pitvari oldalon kinyitva az eszközt pozicionáljuk (7. ábra). A transapicalis technika értelemszerűen sokkal invazívabb, de a szívcsúcs megfelelő előkészítése után a beavatkozás már technikailag sokkal egyszerűbb. Valamennyi leak záráshoz nélkülözhetetlen a TEE és fluoroszkópiás kontroll.

Katéteres beavatkozások stroke-prevenációs indikációval

Nyitott foramen ovale (PFO) zárás²³

A nyitott foramen ovale klinikai jelentőségét az adja, hogy megteremti a vénás és a szisztémás keringés közötti kommunikációt, így a paradox embolizáció lehetőségét. A nyitott foramen ovale és a cryptogen stroke kialakulása közötti kapcsolatra az a tény hívta fel a figyelmet, hogy stroke-ot elszenvedettekben jelentősen gyakoribb, (mintegy kétszeres) a nyitott foramen ovale, mint egészséges egyéneknél.

A percutan zárásnál a cél az, hogy csak azokat a PFO-kat zárjuk be, amelyeknek szerepe lehetett a cryptogen stroke (CS) kialakulásában, tehát igazolnunk kellene a paradox embolizációt. Klinikailag feltételezhető paradox embóliáról vénás trombus jelenlétében beszélhetünk, azonban ez is gyakran hiányzik. További gyanújelek a jobb szívfél nyomását hirtelen (masszív akut tüdőembólia, spontán Valsalva-manőver, például székeléskor) vagy folyamatosan (pulmonalis hypertonia) emelő folyamatok is.

A bizonyítás elengedhetetlen feltételét jelenti 1. az agyi ischaemiás laesio igazolása CT-vel vagy MRI-vel; 2. az egyéb biztos források (intracardialis trombus, vegetáció vagy tumor, az aortaív atherothrombosisa, szignifikáns carotisstenosis) és rizikófaktorok (pitvarfibrilláció, infarktus utáni állapot, dilatatív cardiomyopathia) kizárása; 3. a klinikailag feltételezhető paradox embóliaforrások; 4. a számottevő nyitott foramen ovale igazolása.

Az ismétlődő cryptogen stroke esélye gyógyszeres kezelés mellett is alacsony: 1,3%/év. Fiatal betegeknek várhatóan még évtizedekig viselniük kell ezt a kockázatot, és a potenciális gyógyszer mellékhatásokat. Ezzel szemben a percutan PFO-zárás biztonságos és hatékony a paradox embolizáció kivédésében, e mellett a visszatérő stroke kivédésében jobb a gyógyszernél. Zárás előtt szükséges a patogén PFO igazolása és a CS ismétlődési kockázat megítélése (lásd RoPE score).

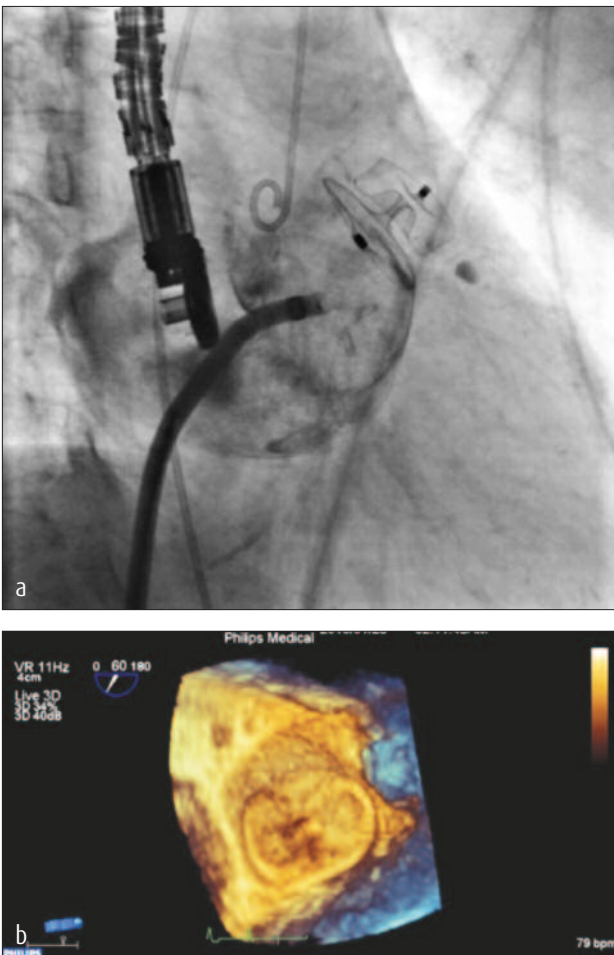
A percutan záróeszközök nitinol drótfonatból készült két zárólemezes occluderek. A két tárcsát egy rövid összekötő rész kapcsolja össze, amely biztosítja a lemezek szabad mozgását.

A záróképesség növelése érdekében a lemezek vékony poliészter szövetet tartalmaznak.

Bal pitvari fülcse zárás (left atrial appendage closure LAAC)²⁴

A bal pitvari fülcse pitvarfibrilláló, illetve mitralis stenosisos betegek esetén a trombusképződés predilekciós helye. Bár a folyamat patogenezise még nem teljesen tisztázott, azonban a relatív stasisnak és a fülcse alakjának, illetve trabeculált belső felszínének bizonyára fontos szerepe van benne.

A két legelterjedtebb, kimondottan a bal pitvari fülcse zárására kifejlesztett eszköz a WATCHMAN (Boston Scientific) és az Amulet (Abbott). A két eszköz – bár nagymértékben különböző mérnöki elgondolást valósítanak meg – alapvetően nagyon hasonló implantációs technikával alkalmazható. Közös jellemzőjük a vena femoralison keresztül történő felvezetés, a transeptalis punkció, valamint az eszköz beültetésének egyidejű fluoroszkópiás és TEE vezérlése (8. ábra). Mindkét eszköz a felvezető katéter visszahúzása után



8. ábra. Bal pitvari fülcse zárás Amplatzer Amulet eszközzel angiokardiográfiás (a) és 3D TEE (b) felvételeken

önmagától kinyíló (self-expandable) fém vázból, és sűrű szövésű műanyag membránból áll és 4–6 hét alatt endothelizálódik.

Nonvalvularis pitvarfibrillációban az orális antikoaguláns (OAC) terápia stroke-prevenziós hatékonysága megkérdőjelezhetetlen. Közepes és magas embóliás kockázatú betegek stroke-prevenzió céljából kiegészítésként antikoaguláns kezelést kell, hogy kapjanak.

Azokban a betegekben, akikben a CHA₂DS₂-VASc score alapján becsült éves stroke-kockázat indokolná az OAC-kezelést, de az valamilyen oknál fogva (kontraindikáció, terápiás INR melletti szisztémás embolizáció) nem alkalmazható, számításba jön a bal pitvari fülcse percutan zárása.

Sövényhiányzárások

Pitvari sövényhiány (ASD) zárás^{25, 26}

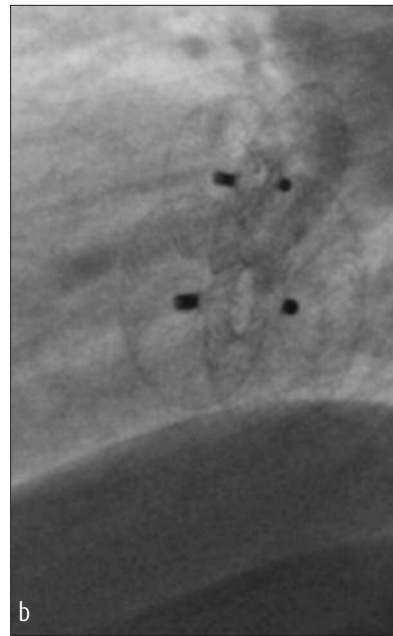
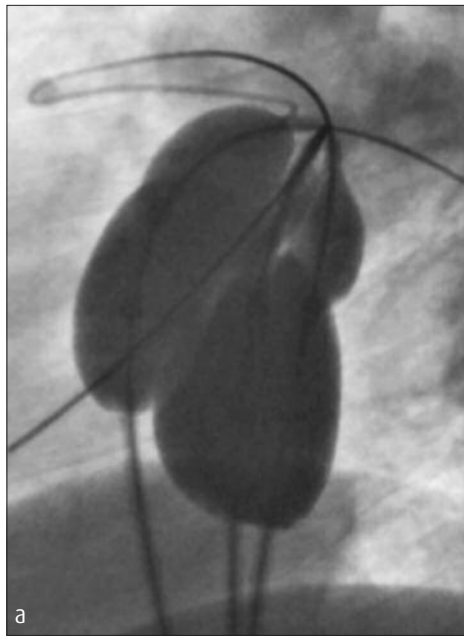
Bár a pitvari sövényhiány a veleszületett vitiumok családjába tartozik, nagyon gyakran csak felnőttkorban, a tünetek megjelenésekor vagy rutin kardiológiai vizsgálat során kerül diagnosztizálásra. Katéteres úton a hemodinamikailag szignifikáns sönttel járó, secundum típusú ASD zárható, ha van megfelelő perem a záróeszköz megtámasztásához. Műtéti zárás azoknál jön szóba, akik nem alkalmasak transzkatéteres zárára.

A katéteres zárára leggyakrabban használt eszköz az Amplatzer Septal Occluder (Abbott), amely 2 nitinolhálóból formált korongból, illetve az azokat összekötő 3-4 mm hosszú összeszűkülő középrészből áll. A bal pitvari lemez kissé nagyobb átmérőjű a jobb pitvarinál. A lemezekbe és a középrészbe dacronszálakat varrnak a trombogenitás fokozására, ezzel segítve a mielőbbi teljes zárást.

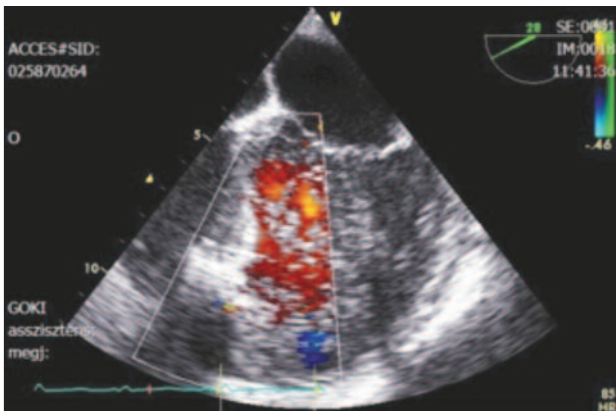
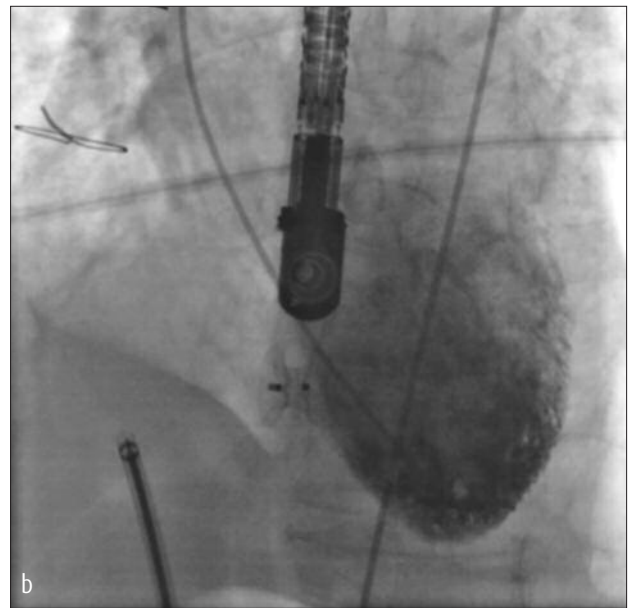
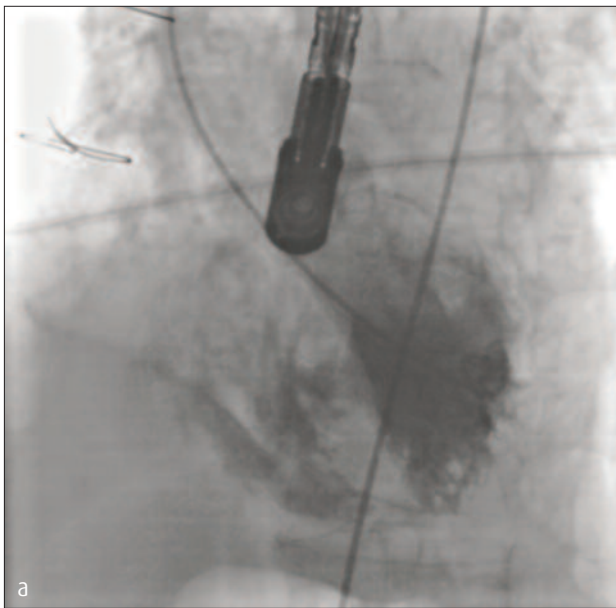
Az implantáció első lépéseként egy katétert a vena femoralison keresztül a jobb pitvarba juttatunk, az interatrialis septumon lévő defektuson át a bal pitvarba, illetve a bal felső tüdővénába helyezük. A defektusban méretező ballont fújunk fel, és a sönt megszűnésekor TEE és fluoroszkópia segítségével megmérjük a ballon átmérőjét. Ez az úgynevezett feszített átmérő, amelynek alapján megtörténik az occluder méretének kiválasztása. Ezt követően a bal felső tüdővénában hagyott vezetődrótra fűzzük a felvezető katétert, és a drót eltávolítása után betöltjük a katéterbe a záróeszközt. A katéter visszahúzásával először kinyitjuk a bal pitvari lemezt, majd ezt a pitvari sövénynek húzva ráengedjük a jobb diszket. TEE kontroll után az eszközt leoldjuk. A 9. ábra egy többszörös pitvari sövényhiány kettős ballonos méretezését (a) és zárását (b) mutatja.

Posztinfartusos septumruptura- (VSR-) zárás²⁷⁻²⁸

A posztinfartusos VSR terápiajének arany standardja a sebészi zárás. Tekintettel a műtét nagyon magas mortalitására, válogatott esetekben, erre felkészült centru-



9. ábra. Komplex, többszörös ASD katéteres zárásának lépései: ballonos méretezés (a) és eszközös zárás (b)



10. ábra. Posztinfarktusos VSR zárása Amplatzer PI mVSD occluderrel. Bal kamrai ventrikulográfia a defektusról (a) és a behelyezett occluderről (b), valamint a beavatkozás közben készült TEE felvétel

mokban a katéteres zárás a nyitott szívűtét alternatíváját jelentheti.

Bár a katéteres zárás a beteg számára sokkal kisebb megterheléssel jár, az akut szakban a halálozás még így is jelentős, különös tekintettel az instabil keringésű betegekre, akiknél sokszor „ultimum refugium”-ként kerül sor a beavatkozásra. Ezzel szemben, amikor lehetőség van a katéteres zárást választott időben elvégezni, a procedurális sikerarány kifejezetten kedvező.

A beavatkozás során a defektuson az arteria femoralis – aorta – bal kamra felől retrográd jutunk át, a vezetődrótot a jobb kamrán keresztül az arteria pulmonalisba vezetve. Egy másik katéterrel a vena femoralis vagy jugularis felől érkező lasszó- (snare) katéterrel a vezetődrótot megragadjuk és kihúzzuk, így AV-loopot képezve. Az occludert a vénás oldalról bevezetve először a bal kamrai, majd a jobb kamrai lemezt nyitjuk, majd TEE és fluoroszkópiás kontroll mellett leoldjuk (10. ábra).

HOCM – Alkoholos septumabláció (PTSMA)²⁹

A HOCM-ben szenvedő betegek 5–10%-a gyógyszeres kezelésre refrakter, ezekben az esetekben felmerül az obstrukció mechanikus oldása. Az echovezérelt percutan transluminális septalis myocardium abláció (PTSMA) a sebészi myectomya hatékony alternatívája lehet az obstrukció és a tünetek csökkentésében.

Azoknál a betegeknél érdemes gondolni erre a megoldásra, akik NYHA III-IV. stádiumban vannak, gyógyszeres kezelésre refrakterek, a bal kamra kiáramlási gradiensük ≥ 50 Hgmm és a bazális septum vastagsága ≥ 17 mm (Echo vagy MRI).

A PTSMA-t hagyományos coronariaintervenció eszközökkel végezzük, hemodinamikai és echokardiográfiai kontroll mellett. A beavatkozás kezdetén koronarográfiai felvételen azonosítjuk a LAD-ból eredő septalis perforator ágat. Ezen ág proximális részében over-the-wire ballont felfújva meggyőződünk, hogy a ballon az ágat teljesen elzárja. A ballon centrális lumenén keresztül kontrasztanyagot befecskendezve myocardium kontraszt echokardiográfiával igazoljuk, hogy a megfelelő ágban van a katéter. Abláció közben 1–2 ml 96–98%-os etanolt fecskendezünk a septalis ágba, 1 ml/perc sebességgel.

A PTSMA sikerességének meghatározása a bal kamrai kiáramlási gradiens legalább 50%-os mérséklődése, vagy < 20 Hgmm reziduális gradiens.

Irodalom

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ és mtsai: 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; **38**: 2739–2791. 10.1093/eurheartj/ehx391
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO és mtsai: 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017; **70**: 252–289.
3. O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V és mtsai: 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol 2017; **70**: 2421–2449.
4. Chiarito M, Pagnesi M, Martino E és mtsai: Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. Heart 2018; **104**: 306–312.
5. Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S és mtsai: Initial experience with commercial transcatheter mitral valve repair in the United States. J Am Coll Cardiol 2016; **67**: 1129–1140.
6. Orban M, Lüsebrink E, Braun D és mtsai: Recent advances in patient selection and devices for transcatheter edge-to-edge mitral valve repair in heart failure. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A és mtsai: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 2002; **106**: 3006–3008.
8. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR és mtsai: 5-Year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet 2015; **385**: 2485–2491. 10.1016/S0140-6736(15)60290-2
9. Yakubov SJ, Adams DH, Watson DR és mtsai: 2-Year outcomes after iliofemoral self-expanding transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk for surgery. J Am Coll Cardiol 2015; **66**: 1327–1334. 10.1016/j.jacc.2015.07.042
10. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS és mtsai: 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2015; **66**: 113–121. 10.1016/j.jacc.2015.05.017
11. Smith CR, Leon MB, Mack MJ és mtsai: Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011; **364**: 2187–2198. 10.1056/NEJMoa1103510
12. Leon MB, Smith CR, Mack MJ és mtsai: Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016; **374**: 1609–1620. 10.1056/NEJMoa1514616
13. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ és mtsai: Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017; **376**: 1321–1331. 10.1056/NEJMoa1700456
14. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH és mtsai: Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the nordic aortic valve intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. Circulation 2019; 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606.
15. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH és mtsai: Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019; **380**: 1695–1705. 10.1056/NEJMoa1814052
16. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ és mtsai: Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019; **380**: 1706–1715. 10.1056/NEJMoa1816885

17. **Waksman R, Corso PJ, Torguson R és mtsai:** TAVR in low-risk patients: 1-year results from the LRT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; **12**: 901–907. 10.1016/j.jcin.2019.03.002
18. **Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ és mtsai:** Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; **40**: 3143–3153. 10.1093/eurheartj/ehz275
19. **Goldswieg AM, Tak HJ, Chen LW és mtsai:** The evolving management of aortic valve disease: 5-year trends in SAVR, TAVR, and medical therapy. *Am J Cardiol* 2019; **124**: 763–771. 10.1016/j.amjcard.2019.05.044
20. **Braun D, Rommel KP, Orban M és mtsai:** Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; **12**: 604–605.
21. **Guerin P, Fresse KW, Razafimahatratra O:** Percutaneous treatment of the pulmonary valve. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2019; **68**: 474–479.
22. **Busu T, Alqahtani F, Badhwar V és mtsai:** Meta-analysis Comparing Transcatheter and Surgical Treatments of Paravalvular Leaks. *Am J Cardiol* 2018; **122**: 302–309.
23. **Taramasso M, Nietlispach F, Maisano F és mtsai:** Patent foramen ovale: indications for closure and techniques. *Eurointervention* 2016; **12 (suppl X)**: X7–X12.
24. **Glikson M, Wolff R, Hindricks G és mtsai:** ESC Scientific Document Group EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *Europace* 2019; pii: euz258. doi: 10.1093/europace/euz258
25. **Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM és mtsai:** Grown-Up Congenital Heart Disease (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines, *European Heart J* 2010; **31**: 2915–2957.
26. **Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA és mtsai:** 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Circulation* 2019; **139**: e698–e800.
27. **Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr és mtsai:** Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012; **126**: 2374–2380.
28. **Faccini A, Butera G:** Techniques, timing, and prognosis of transcatheter post myocardial infarction ventricular septal defect repair. *Curr Cardiol Rep* 2019; **21**: 59.
29. **Seggewiss H, Rigopoulos A, Welge D és mtsai:** Longterm follow-up after percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2007; **96**: 856–863.

Levelezési cím: Dr. Fontos Géza
 Gottsegen Országos Kardiológiai Intézet, Hemodinamikai Osztály
 1096 Budapest, Haller utca 29.
 Tel.: 06-1-215-1220
 e-mail: geza.fontos@kardio.hu

A DIABETES ÉS AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEI: PANCREATITIS ÉS EMÉSZTŐRENDSZERI TUMOROK

Dr. Illés Dóra, Dr. Czakó László

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: *Cukorbetegségben fokozott a hasnyálmirigy-gyulladás kockázata és a kialakult betegség súlyosabb formában jelentkezik, mint nem cukorbetegekben. Akut pancreatitis után gyakran alakul ki cukorbetegség. Diabetese betegekben gyakran észlelhető a szérum amiláz- és lipázszintjének emelkedése hasi panaszok nélkül. A cukorbetegség és az emésztőszervi daganatok kapcsolata összetett. Cukorbetegség fokozza e daganatok, de különösen a hepato-pancreato-biliaris neoplasiák kockázatát. Ráadásul cukorbetegekben az emésztőszervi daganatok halálozása is emelkedett. Az antidiabetikus hatású metformin csökkenti az emésztőszervi daganatok kockázatát és halálozását.*

Kulcsszavak: *diabetes mellitus, akut pancreatitis, nyelőcső-carcinoma, gyomorcarcinoma, pancreascarcinoma, colorectalis carcinoma, májcarcinoma, epeúti carcinoma, kockázat, túlélés*

Illés D, Czakó L: DIABETES AND GASTROINTESTINAL DISEASES: ACUTE PANCREATITIS AND GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES

SUMMARY: *Patients with diabetes mellitus seem to have higher risk for acute pancreatitis and have more severe form of this disease compared with patients without diabetes. Prevalence of newly diagnosed diabetes is elevated after acute pancreatitis. Elevated amylase and lipase activity is frequent in diabetic patients with no gastrointestinal symptoms. Increasing evidence suggests a complex relationship between diabetes mellitus and gastrointestinal cancers. Diabetes represents a risk factor for cancer, particularly hepato-pancreato-biliary cancers. In addition, DM is associated with increased cancer mortality. The anti-diabetic agent metformin is associated with reduced cancer incidence and mortality.*

Keywords: *diabetes mellitus, acute pancreatitis, esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, liver cancer, biliary cancer, risk ratio, survival*

Magy Belorv Arch 2020; 73: 63–67.

Cukorbetegség és heveny hasnyálmirigy-gyulladás kapcsolata

2019-ben 463 millió cukorbeteg élt Földünkön, ami az összlakosság 9,3%-át teszi ki. A betegek száma 2030-ra várhatóan 578 millióra emelkedik, így a lakosság 10,2%-a lesz érintett. A cukorbetegséggel diagnosztizált egyének száma évente 2,7%-kal nő, ami 1,7-szerese a Föld lakosságszám-növekedésének.¹ A heveny hasnyálmirigy-gyulladás a leggyakoribb kórházi ellátást igénylő gastrointestinális megbetegedés, amelynek incidenciája mindkét nemből folyamatosan növekszik.² A heveny hasnyálmirigy-gyulladás az esetek többségében enyhe lefolyású, a teljes halálozás csak 3%, azonban a 10–15%-ban előforduló súlyos formában a mortalitás eléri a 20–28%-ot is.²

Míg az epekövesség és az alkoholfogyasztás a hasnyálmirigy-gyulladás két leggyakoribb kiváltó tényezője, addig a hyperlipidaemia, a gyógyszerek, a panc-

reas divisum és a vírusok a ritkább kóroki tényezők közé tartoznak.³ Cukorbetegségben az epekövesség és a hyperlipidaemia kockázata is nagyobb, így feltételezhető, hogy az akut pancreatitis kockázata is emelkedett. Egy több mint 15 millió kettős típusú cukorbeteg (T2DM) adatait feldolgozó metaanalízis – a szoba jövő rizikófaktorokat is vizsgálva – azt találta, hogy a T2DM a heveny hasnyálmirigy-gyulladás független rizikófaktora. A T2DM jelenléte 1,84-szeresére növeli az akut pancreatitis kialakulásának kockázatát.⁴ Ugyanakkor, ami különösen fontos, úgy tűnik, hogy a cukoranyagcsere megfelelő kontrolljával ez a fokozott kockázat mérsékelhető.⁵ Cukorbetegekben is az epekövesség és az alkohol a leggyakoribb kiváltó okai a hasnyálmirigy-gyulladásnak. Bár cukorbetegekben az epekövesség gyakoribb, ennek ellenére a biliaris etiológia gyakorisága nem különbözött a nem cukorbetegekben megfigyelttől. Diabetes mellitus fennállása esetén ugyanakkor gyakoribb (8,7%) a hypertriglyceri-

daemia kiváltotta pancreatitis.⁶ Mindezek alapján a két kórkép közötti kapcsolat tisztázása klinikai és népegészségügyi jelentőségű.

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás kórismézésének alapja a szérum amiláz- és lipázszintjének emelkedése. Diagnosztikus értékű a szabályos tartomány felső határértékéhez viszonyított legalább háromszoros emelkedés.⁷ Cukorbetegekben az esetek 20%-ában emelkedett szérumlipáz-, 8%-ában emelkedett szérumamiláz-érték figyelhető meg. A szabályos lipázszint felső határértékéhez viszonyított legalább háromszoros emelkedés a panaszmentes cukorbeteg 2%-ában volt megfigyelhető.⁸ Mindennek klinikai jelentősége van, mert bizonytalan, hogy enyhe hasi fájdalmak esetén a cukorbetegben mért kissé emelkedett amiláz- vagy lipázszint pancreatitist jelez vagy sem. A klinikai kép és a képpalkotó vizsgálatok segítenek a kérdés eldöntésében.

Úgy tűnik, hogy a cukorbetegség fennállta negatívan befolyásolja a pancreatitis kimenetelét. Cukorbetegekben gyakoribb a pancreatitis miatti intenzív osztályos elhelyezés (OR: 1,8), a veseelégtelenség (OR: 1,6), nagyobb a halálozás (OR: 1,2) és a betegek hosszabb időt töltöttek kórházban.⁹

A hasnyálmirigy-gyulladás és a cukorbetegség kapcsolata kétirányú. Mivel a Langerhans- szigetecskék a pancreas állományában helyezkednek el, várható, hogy a pancreatitis fokozza a diabetes kialakulásának kockázatát. Nagy betegszámú vizsgálat alapján hasnyálmirigy-gyulladást követően az esetek 23%-ában kell cukorbetegség kialakulásával számolni, 15%-ukban pedig inzulindependens diabetes alakul ki. Súlyos, necrotizáló és alkoholos etiológiájú pancreatitis esetén nagyobb (rendre 39%, 37% és 28%) a diabetes gyakorisága, de a cukorbetegség kialakulásával enyhe oedemas pancreatitis esetén is számolni kell (11%). Az utánkövetés ideje is befolyásolja a cukorbetegség kialakulásának arányát: a pancreatitis lezajlása után 5 évvel az addig 20%-ra tehető cukorbetegség előfordulási arány 10 évet követően már 37%-ra emelkedett.¹⁰ Ezek az adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a pancreatitis súlyossága, etiológiája és a necrosis jelenléte alapvető a később kialakuló cukorbetegség kockázatának meghatározásához, illetve a pancreatitis lezajlását követően a cukoranyagcsere hosszú távú ellenőrzése javasolt. A hasnyálmirigy-gyulladást követően kialakuló cukorbetegséget a T2DM-mel összehasonlítva magasabb a mortalitás és a betegek korábban is halnak meg. A magasabb mortalitásért a daganatok, fertőző és gastrointestinalis betegségek, illetve a rosszabb glykaemiás kontroll a felelős.¹¹ Úgy tűnik, hogy a hyperlipidaemia jelenléte a pancreatitises epizódot követően a kialakuló diabetes vonatkozásában önálló rizikótényező (OR: 2,5).⁶

A cukorbetegség és az emésztőszervi daganatok kockázata és halálozása

Az emésztőszervi rosszindulatú daganatok jelentősége kiemelkedő. Az újonnan felismert daganatok csaknem

25%-át, illetve az e megbetegedésekből származó halálozás mintegy 33%-át az emésztőszervi daganatok teszik ki. Ráadásul az emésztőszervi daganatok incidenciája – a gyomordaganatok kivételével – növekvő tendenciát mutat. Magyarország szinte valamennyi daganat mortalitási rangsorában dobogós helyen áll.^{12–15} Számos adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a cukorbetegség fennállta esetén gyakoribb az emésztőszervi daganatok előfordulása. Valamennyi emésztőszervi daganat esetén a diabetes önálló kockázati tényezőt jelent. A diabetes jelenléte 1,3–4,7-szeresére fokozza e daganatok kialakulásának a kockázatát (1. táblázat). A hepato-pancreato-biliáris daganatok esetén a legnagyobb a kockázat fokozódásának mértéke.^{16–23} Népegyesztintű kohorszvizsgálat alapján igazolták, hogy évente minden 300 T2DM-es betegből közel egyben emésztőszervi daganat alakul ki.²⁴ A gyomorrák esetén az eredmények nem egyértelműek: a rizikóemelkedést inkább a távol-keleti régióban végzett kohorszvizsgálatok vetik fel,²⁰ ahol – az egyébként csökkenő incidenciájú – gyomorrák előfordulási aránya közismerten nagyobb. Érdekes módon a diabetes mellitus fennállta már a colorectalis daganatok premalignus elváltozásai (adenoma) kialakulásának kockázatát is fokozza.¹⁸ Sőt, már a diabetes előalakja, az ún. praediabetes is növeli a máj- és a colorectalis carcinoma előfordulásának kockázatát.²⁵

1. táblázat. Az emésztőszervi daganatok előfordulásának kockázata diabetes mellitus fennállása esetén

Lokalizáció	Relatív kockázat
Nyelőcső	1,3
Gyomor	1,7
Colon	1,5
Pancreas	4,7
Máj	2,3
Epehólyag	1,8
Epeút	4,2
Összes gastrointestinalis	1,5

A cukorbetegség és a pancreascarcinoma (PC) társulása már régóta ismert. Kimutatták, hogy a PC-s betegek 85%-ában károsodott a szénhidrát-anyagcsere, míg a daganatmentes kontrollcsoportban ez az arány csak 45%.²⁶ Érdekes, hogy míg a máj és a vastagbél esetében a cukorbetegség fennálltával növekedett a daganatos betegségek kialakulásának valószínűsége, addig a hasnyálmirigy esetében a PC kockázata fordítottan függ össze a diabetes tartamával.^{23, 27} A legnagyobb kockázat az 1 évnél rövidebb ideje fennálló cukorbetegség esetén igazolódott.²⁷ Mindez arra utal, hogy a PC paraneoplasticus szindróma részeként cukorbetegséget indukál. A diabetes tehát nemcsak etiológiai té-

nyező, hanem korai tünet is PC esetén, amelynek szerepe lehet az igen rossz kilátású betegség korai diagnózisában.

A cukorbetegség nemcsak fokozza az emésztőszervi daganatok kialakulásának kockázatát, hanem a halálozást is növeli. A gyomor-, vastagbél-, hasnyálmirigy- és májdaganatok esetén a fennálló diabetes mind a teljes túlélés, mind a daganatspecifikus túlélés önálló kockázati tényezője (2. táblázat).^{28–31} Mindezek alapján érthető, hogy az Amerikai Diabetes Egyesület legújabb ajánlásában a T2DM betegek életkornak és nemnek megfelelő rákszűrési programban való részvételét, illetve e betegek körében a befolyásolható rizikótényezők (elhízás, csökkent/hiányzó fizikai aktivitás, dohányzás) csökkentését szorgalmazza.³² A PC által indukált cukorbetegség a daganat korai felismerésében segíthet. Negatív családi anamnézis, 65 év feletti életkor és a túlsúly hiánya utalhat arra, hogy a kialakult diabetes hátterében PC állhat. Megfelelő érzékenységgű képalkotó vizsgálat javasolt ilyen esetekben a tumor gyanújának kizárására/megerősítésére.³³

2. táblázat. Emésztőszervi daganatok teljes (OS) és daganatspecifikus túlélése (CS) diabetes mellitus fennállása esetén

Lokalizáció	OS (HR)	CS (HR)
Gyomor	1,63	1,4
Colon	1,31	
Pancreas	1,51	1,24
Máj	2,4	

HR: kockázati arányszám

Metformin és az emésztőszervi daganatok kockázata és halálózása

A metformin a leggyakrabban használt és elsőként felírandó orális antidiabetikum a T2DM kezelésében. Számos tanulmány igazolta a metformin tumorelles hatását, amely független a készítmény vércukorszintet csökkentő hatásától. Metforminterápia alkalmazása mellett az emésztőszervi daganatok kockázata 22–52%-kal csökkent a más terápiát kapó kettes típusú cukorbetegségben szenvedőkhöz képest (3. táblázat).^{34–39} Metforminterápia nemcsak a colorectalis carcinoma előfordulási gyakoriságát csökkentette 22%-kal, hanem a rákmegelőző állapot, a colorectalis adenoma incidenciáját is 25%-kal.³⁹

A metforminterápia az emésztőszervi daganatok kockázatának csökkentése mellett e daganatokban a túlélést is javította: gyomor- és colorectalis carcinomában 41–45%-kal, pancreascarcinomában 21%-kal; emellett csökkentette a recidíva előfordulását a metformint nem kapó cukorbeteghez képest (4. táblázat).^{31, 40, 41}

3. táblázat. Az emésztőszervi daganatok előfordulásának kockázata diabetes mellitus fennállása esetén, metforminkezelés mellett

Lokalizáció	Relatív kockázat
Nyelőcső	0,48
Gyomor	0,76
Colorectalis adenoma	0,75
Colorectalis carcinoma	0,78
Pancreas	0,63
Máj	0,38

4. táblázat. Emésztőszervi daganatok teljes (OS) és daganatspecifikus túlélése (CS) diabetes mellitus fennállása esetén metforminkezelés mellett

Lokalizáció	OS (HR)	CS (HR)
Gyomor	0,58	0,57
Colon	0,54	0,59
Pancreas	0,81	

HR: kockázati arányszám

A metformin kedvező hatásával szemben az inzulinválasztást fokozó sulfanylurea használata 2,2-szeresére, az inzulin pedig 25,5-szeresére növelte a PC rizikóját az ilyen készítményeket nem használó cukorbeteghez képest.³⁴ Ezzel szemben úgy tűnik, hogy az inkretinek a korábbi állatkísérletes eredményekkel szemben a klinikai vizsgálatok során nem fokozzák a PC rizikóját,⁴² de itt még hosszú távú vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre.

Patomechanizmus

A cukorbetegség emésztőszervi daganatok kockázatát fokozó hatásának hátterében álló patomechanizmus a mai napig nem teljesen tisztázott, de alapvetően a következő kóreléttani mechanizmusok oki szerepe merül fel. 1. hyperglykaemia; 2. hyperinsulinaemia; 3. az inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor, IGF) fokozott aktivitása; 4. krónikus gyulladás és 5. oxidatív stressz.³² A hyperglykaemia és a T2DM kezdeti szakaszában jelentkező kompenzatórikus hyperinsulinaemia közvetlen, illetve az IGF-kötő fehérjék alulszabályozása révén közvetett módon IGF-1-tútermeléshez, ezen keresztül a sejtosztódás serkentéséhez és az apoptózis gátlásához vezet, így teremtve ideális környezetet a daganatok kialakulásának.⁴³ Másrészt, a hyperinsulinaemia inzulinrezisztenciát von maga után, mely következményes proinflammatorikus citokin felszabadulással jár, és krónikus, kisfokú

gyulladásos állapotot tart fenn, amely szintén a sejtek malignus elfajulásának kedvez.⁴⁴ A hyperglykaemia közvetlenül, illetve reaktív oxigénradikálok keletkezésén keresztül is képes DNS-károsodást kiváltani, mind az onkogének, mind a tumorszuppresszor gének mutációját okozva.⁴⁵ A hyperglykaemia és a hyperinsulinaemia energiaforrásként és növekedési faktorként elősegíti a már meglévő tumorsejtek növekedését és az áttétképződést.⁴⁶ A hyperglykaemia a p38 mitogénaktivált proteinkináz foszforilációján keresztül stimulálja a tumorsejtek osztódását. Emellett a hyperglykaemia a tumorsejtek apoptotikus potenciálját is negatívan befolyásolta az E-kadherin kifejeződésének csökkentésén és fokozott vimentinexpresszió keresztül, elősegítve a daganat progressziójában kulcslépésként szereplő epithelialis-mesenchymalis tranzíciót.⁴⁷ A T2DM és a malignus daganatok közötti összefüggés legszéleskörűbb körélettani magyarázatát talán a colorectalis rákkal való kapcsolat adja: a T2DM által kialakított mikrokozmoszt, amelyet a glikációs végtermékek emelkedett szintje, a krónikus gyulladás, hyperlipidaemia, az extracelluláris mátrix eltérései és a mikrobiota együttesen határoz meg, colorectalis rák, valamint rákmegelőző colorectalis adenomák kialakulására hajlamosít.^{18, 48}

Nem elhanyagolható faktor, hogy a T2DM és a malignus daganatok egyes rizikófaktora, mint az elhízás, fizikai inaktivitás és az életkor, közös.^{32, 44, 48} Az elhízás jelentőségét mutatja, hogy az összes daganat mintegy 5,7%-a az elhízáshoz köthető.⁴⁹

A metformin antitumorális hatásának is több mechanizmusa van: 1. aktiválja az adozin-monofoszfát által aktivált proteinkinázt (AMPK), ami blokkolja a fehérje-transzlációért és a sejtproliferációért felelős mTOR (mammalian target of rapamycin) szignalizációt és ezáltal gátolja a tumorképződést; 2. az inzulinszint csökkentése révén gátolja az inzulinindukált tumornövekedést; 3. antioxidáns és citokineket gátló hatás; 4. gátolja a fehérjeszintézist; 5. a ciklin D1 alulszabályozása révén megállítja a sejtciklust a G0/G1 fázisban; 6. aktiválja az immunrendszert; 7. epithelialis-mesenchymalis tranzíció gátlása; 8. apoptosis gátlása.^{32, 50, 51}

Összefoglalva, a cukorbetegség az akut pancreatitis független rizikófaktora, fokozza annak súlyosságát. Cukorbetegségben gyakoribb a hypertriglyceridaemia által indukált akut pancreatitis és gyakran találkozhatunk tünetmentes hasnyálmirigyenzim-emelkedéssel, ami az elkülönítő diagnózisban nehézséget okozhat. Heveny hasnyálmirigy-gyulladást követően gyakori a diabetes kialakulása.

A diabetes fokozza az emésztőszervi daganatok kockázatát és halálozását. A metforminterápia ezzel szemben csökkenti az emésztőszervi daganatok kockázatát és halálozását. Mindezek alapján fokozottan javasolt a cukorbetegség részvétele az életkoruknak megfelelő rákszűrési programokban. Kiemelt jelentőségű a daganatok megelőzésében a befolyásolható rizikótényezők (elhízás, csökkent/hiányzó fizikai aktivitás, do-

hányzás) csökkentése és a cukoranyagcsere megfelelő beállítása.

Irodalom

1. **Saeedi P, Petersohn I, Salpea P és mtsai:** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **157**: 107843.
2. **Brindise E, Elkhatib I, Kuruvilla A és mtsai:** Temporal trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis in hospitalized patients in the United States from 2002 to 2013. *Pancreas*. 2019; **48**: 169-175.
3. **Párniczky A, Kui B, Szentesi A és mtsai:** Prospective, multi-centre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PloS one*, 2016; **11**: p. e0165309-e0165309.
4. **Yang L, He Z, Tang X, Liu J:** Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; **25**: 225-231.
5. **Lai SW1, Muo CH, Liao KF és mtsai:** Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 1697-1704.
6. **Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á és mtsai:** Multiple hits in acute pancreatitis: Components of metabolic syndrome synergize each other's deteriorating effects. *Front Physiol* 2019; **10**: 1202.
7. **Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines:** IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2013; **13(Suppl. 2)**: e1–e15.
8. **Steinberg W, Rosenstock J, DeVries JH és mtsai:** Elevated serum lipase activity in adults with type 2 diabetes and no gastrointestinal symptoms. *Gastroenterol* 2012; **14(Suppl 1)**: S934.
9. **Mikó A, Farkas N, Garami A és mtsai:** Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2018; **47**: 917-923.
10. **Zhi M, Zhu X, Lugea A és mtsai:** Incidence of new onset diabetes mellitus secondary to acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2019; **10**: 637.
11. **Cho J, Scragg R, Petrov MS:** Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: A population-based matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019; **114**: 804-812.
12. **Global Cancer Observatory.** <https://gco.iarc.fr/>
13. **Netherlands Cancer Registry.** Cijfers over kanker: Netherlands Comprehensive Cancer Organization; 2016. Available from: www.cijfersoverkanker.nl
14. **GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators:** The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; **4**: 934–947.
15. **Illés D, Torday L, Czákó L:** A pancreascarcinoma korszerű kezelése. *Onkológia & Hematológia* 2016; **5**: 22-30.
16. **Zhang J, QuanShao JJ, Wang Y:** Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies. *Primary Care Diabetes* 2019; **13**: 276-282.
17. **Wang Y, Wang B, Yan S és mtsai:** Type 2 diabetes and gender differences in liver cancer by considering different confounding factors: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Epidemiol* 2016; **26**: 764-772.

18. **Yu F, Guo Y, Wang H és mtsai:** Type 2 diabetes mellitus and risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2016; **16**: 642.
19. **Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS és mtsai:** Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015; **350**: g7607.
20. **Yang HJ, Kang D, Chang Y és mtsai:** Diabetes mellitus is associated with an increased risk of gastric cancer: a cohort study. *Gastric Cancer* 2019. dec. 18., doi: 10.1007/s10120-019-01033-8. [Epub ahead of print]
21. **Xu B, Zhou X, Li X és mtsai:** Diabetes mellitus carries a risk of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e7944.
22. **Gu J, Yan S, Wang B és mtsai:** Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; **32**: 63-72.
23. **de Jong RG, Burden AM, de Kort S és mtsai:** Impact of detection bias on the risk of gastrointestinal cancer and its sub-sites in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer* 2017; **79**: 61-71.
24. **de Jong RG, Peeters PJ, Burden AM és mtsai:** Gastrointestinal cancer incidence in type 2 diabetes mellitus; results from a large population-based cohort study in the UK. *Cancer Epidemiol* 2018; **54**: 104-111.
25. **Huang Y, Cai X, Qiu M és mtsai:** Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014; **57**: 2261-2269.
26. **Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR és mtsai:** Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; **134**: 981-987.
27. **Ben Q, Xu M, Ning X és mtsai:** Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; **47**: 1928-1937.
28. **Hank T, Sandini M, Qadan M és mtsai:** Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased post-operative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. *Pancreatol* 2020; **20**: 125-131.
29. **Huang YC1, Lin JK, Chen WS és mtsai:** Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; **137**: 211-220.
30. **Zheng X, Ma X, Deng HY és mtsai:** Diabetes mellitus and survival of esophageal cancer patients after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2020; pii: doz098.
31. **Lee CK, Jung M, Jung I és mtsai:** Cumulative metformin use and its impact on survival in gastric cancer patients after gastrectomy. *Ann Surg* 2016; **263**: 96-102.
32. **Suh S, Kim KW:** Diabetes and Cancer: Cancer should be screened in routine diabetes assessment. *Diabetes Metab J* 2019; **43**: 733-743.
33. **Illés D, Terzin V, Holzinger G és mtsai:** New-onset type 2 diabetes mellitus—A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatol* 2016; **16**: 266-271.
34. **Lu Y, García Rodríguez LA, Malgerud L és mtsai:** New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. *British J Cancer* 2015; **113**: 1607-1614.
35. **Wang Z, Lai ST, Xie L és mtsai:** Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; **106**: 19-26.
36. **Tseng C:** Metformin and esophageal cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget* 2017; **8**: 18802-18810.
37. **Zhou XL, Xue WH és mtsai:** Association between metformin and the risk of gastric cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2017; **8**: 55622-55631.
38. **Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R és mtsai:** Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2347-2353.
39. **Liu F, Yan L, Wang Z és mtsai:** Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 16017-16026.
40. **Zhou PT, Li B, Liu FR és mtsai:** Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 25242-25250.
41. **Cheng Y, Chen Y, Zhou C és mtsai:** For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; **44**: 73-81.
42. **Wang H, Liu Y, Tian Q és mtsai:** Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**: 910-920.
43. **LeRoith D, Roberts CT Jr:** The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; **195**: 127-137.
44. **Calle EE, Kaaks R:** Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 579-591.
45. **Dandona P, Thush K, Cook S és mtsai:** Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; **347**: 444-445.
46. **Ryu TY, Park J, Scherer PE:** Hyperglycaemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; **38**: 330-336.
47. **Wang L, Bai YY, Yang Y és mtsai:** Diabetes mellitus stimulates pancreatic cancer growth and epithelial-mesenchymal transition-mediated metastasis via p38 MAPK pathway. *Oncotarget* 2018; **7**: 38539-38550.
48. **Sacerdote C, Ricceri F:** Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; **143**: 369-377.
49. **Pearson-Stuttard J, Zhou B és mtsai:** Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6**: e6-e15.
50. **Schulten HJ:** Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; **19**: pii: E2850.
51. **Pereira FV, Melo ACL, Low JS és mtsai:** Metformin exerts antitumor activity via induction of multiple death pathways in tumor cells and activation of a protective immune response. *Oncotarget* 2018; **9**: 25808-25825.

Levelezési cím: Dr. Czákó László

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

H-6701 Szeged, Pf.:469

Tel: 62-545-187; Fax: 62-545-185

e-mail: czako.laszlo@med.u-szeged.hu

DIABETES MELLITUS KEZELÉSE MÁJBETEGEKBEN

Dr. Földi Ildikó⁽¹⁾, Dr. Sztanek Ferenc⁽²⁾, Dr. Papp Mária⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen

(2) Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Nem Önálló Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A máj központi szerepet játszik a glükózhomeosztázisban. A csökkent glükóztolerancia és a diabetes mellitus gyakran észlelhető krónikus májbeteggekben. Ugyanakkor a diabetes kialakulása sok esetben megelőzi a cirrhosis megjelenését, mivel az a metabolikus szindróma részeként szintén jelen lévő nem alkoholos zsírmáj talaján alakul ki. Ezen folyamatok közös kóreléttani háttere miatt fokozott figyelmet kell fordítanunk a májbeteggek szénhidrát-háztartásának zavaraira, illetve megfelelő kezeléssel egyénre szabottan, a kockázathaszon arány figyelembevételével törekednünk kell a lehető legjobb kezelés megválasztására. A nem alkoholos zsírmáj előfordulási gyakorisága folyamatosan nő, az USA lakosainak 46%-át, az európai népesség 20–30%-át érinti jelenleg. A májbetegségek és a diabetes mellitus együttes megjelenése így mindennapos problémává vált, amely speciális kihívások elé állítja a gasztroenterológus és a diabetológus szakorvosokat egyaránt. A közlemény a fő patomechanizmusok felvázolásán túl a diagnosztika speciális szempontjaira is felhívja a figyelmet, valamint a jelenleg forgalomban lévő antidiabetikumok májbetegségekben való alkalmazhatóságát foglalja össze.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, krónikus májbetegségek, májcirrhosis, orális antidiabetikum, inzulin

Földi I: TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE

SUMMARY: Liver plays a pivotal role in glucose homeostasis. Reduced glucose tolerance and diabetes mellitus can often be detected together in patients with chronic liver diseases. At the same time, diabetes frequently develops before cirrhosis as a result of non-alcoholic fatty liver disease and the part of the metabolic syndrome. Due to the pathophysiological background of these processes, special attention must be paid to carbohydrate balance disorders of patients with chronic liver diseases. Moreover, the best, individually tailored treatment option must be chosen considering the risks and benefits. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is continuously increasing and currently affects 46% of the US and 20-30% of the European population. Thus concomitant presence of chronic liver diseases and diabetes mellitus became an everyday clinical scenario, challenging both gastroenterologists and diabetologists. In the present review authors are to outline the main pathomechanisms and also aim at describing the special diagnostic aspects, as well as the administration of the currently available antidiabetics in the chronic liver diseases.

Keywords: diabetes mellitus, chronic liver diseases, liver cirrhosis, antidiabetic drugs, insulin

Magy Belorv Arch 2020; 73: 68–77.

A májnak központi szerepe van a szénhidrát-homeosztázis fenntartásában, számos kulcsfontosságú folyamat, mint például a glikogenezis, glikogenolízis, glikolízis, glükoneogenezis révén.¹ A májsejtek akut vagy krónikus károsodása a szénhidrát-anyagcsere zavarát okozhatja, míg a szénhidrátháztartás endokrin eredetű zavarai májkárosodáshoz vezethetnek. A fejlett országokban a májcirrhosis okozta morbiditás és mortalitás

évről évre nő, világszerte a 14., Közép-Európában a 4. leggyakoribb halálok. Magyarországon a májcirrhosis miatti halálozás férfiakban 103/100 000 fő/év, nőkben 32/100 000 fő/év, amely az európai országok között az első helyen áll.² Bár a vírushepatitisek kezelése során elért eredmények ezt a statisztikát javíthatják, az alkoholfogyasztás mértékében nem észlelhető csökkenő tendencia, az elhízás előfordulása is nő, ezért a króni-

Rövidítések: CLD: krónikus májbetegség (chronic liver disease); HCC: hepatocellularis carcinoma; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj betegség (non-alcoholic fatty liver disease); NASH: nem alkoholos steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis); IGT: csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance); OGTT: orális glükóztolerancia teszt

kus májbetegségek, illetve májzsugor továbbra is jelentős népegészségügyi problémát jelentenek. Különös figyelmet kell fordítanunk a májcirrhotikus betegek szénhidrátanyagcsere-zavaraira, ugyanakkor a diabeteses betegekben a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a steatohepatitis (NASH) nagy kockázata, a következményes cirrhosis és hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásának veszélye miatt a gondozás során a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények mellett a kialakuló májbetegségekre is fel kell hívni a figyelmet. NAFLD a fejlett országokban a lakosság kb. 25–30%-át érinti, 2-es típusú diabetes esetén a betegek 70–90%-ában kialakul.³ A diabetes jelenléte a krónikus májbetegségek minden formájában fokozza a kórházi kezelés szükségességét és a halálozás kockázatát.⁴ A népesség egyre nagyobb részét érintő obesitas mind a NAFLD, mind a 2-es típusú diabetes mellitus kockázati tényezője. A 2-es típusú diabetes esetén a májfibrosis is gyakoribb, a májcirrhosis kialakulásának esélye közel 2,5-szeres.⁵ Cukorbetegségben, különösen nem megfelelő glykaemiás kontroll esetén fokozott a bakteriális fertőzések kialakulásának veszélye, ezen felül a májcirrhosis szerzett immundeficiens állapotnak tekinthető a cirrhosisasszociált immuniszfunkciós szindróma (CAIDS) révén, így társulásuk különösen hajlamosíthat bakteriális fertőzések (spontán bakteriális peritonitis, húgyúti fertőzés, pneumonia) kialakulására.⁶

Cukorbetegséghez társuló májbetegségek, vagy májbetegségekhez társuló cukorbetegség?

A máj központi szerepet tölt be a szénhidrát-anyagcserében, ezért a májbetegségek és a cukorbetegség társulása esetén az etiológiai csoportosítás meglehetősen heterogén. Bizonyos esetekben a májbetegég a cukorbetegség következményeként alakul ki, máskor a májbetegség szövődményeként jelentkezik (hepatogen diabetes), míg bizonyos ritkább kórállapotokban a kető egyszerre jelenik meg (*1. táblázat*). A hepatogen diabetes kialakulásában szerepet játszó mechanizmusokat *Elkrief és munkatársai*⁷ nyomán az *1. ábrán* foglaltuk össze.

A diabetes mellitus klinikai megjelenése és diagnózisa májcirrhosisban

Májcirrhosisban a glükózanyagcsere eltérései a csökkent glükóztoleranciától (IGT) a manifeszt diabetesig tartó skálán bárhol elhelyezkedhetnek. Egyes becslések alapján a májcirrhosisos betegeknek csak 30%-a normális glükóztoleranciájú, 30–50%-nak van IGT-je és 30%-nak diabetesese van.⁷ Krónikus májbetegségben a diabetes gyakoriságát a különböző felmérések 18–71% közöttire becsülik.⁸ Az epidemiológiai adatokat a májbetegség etiológiája (pl. HCV-fertőzés, alkoholfogyasztás) és a májkárosodás súlyossága is befolyásolja.

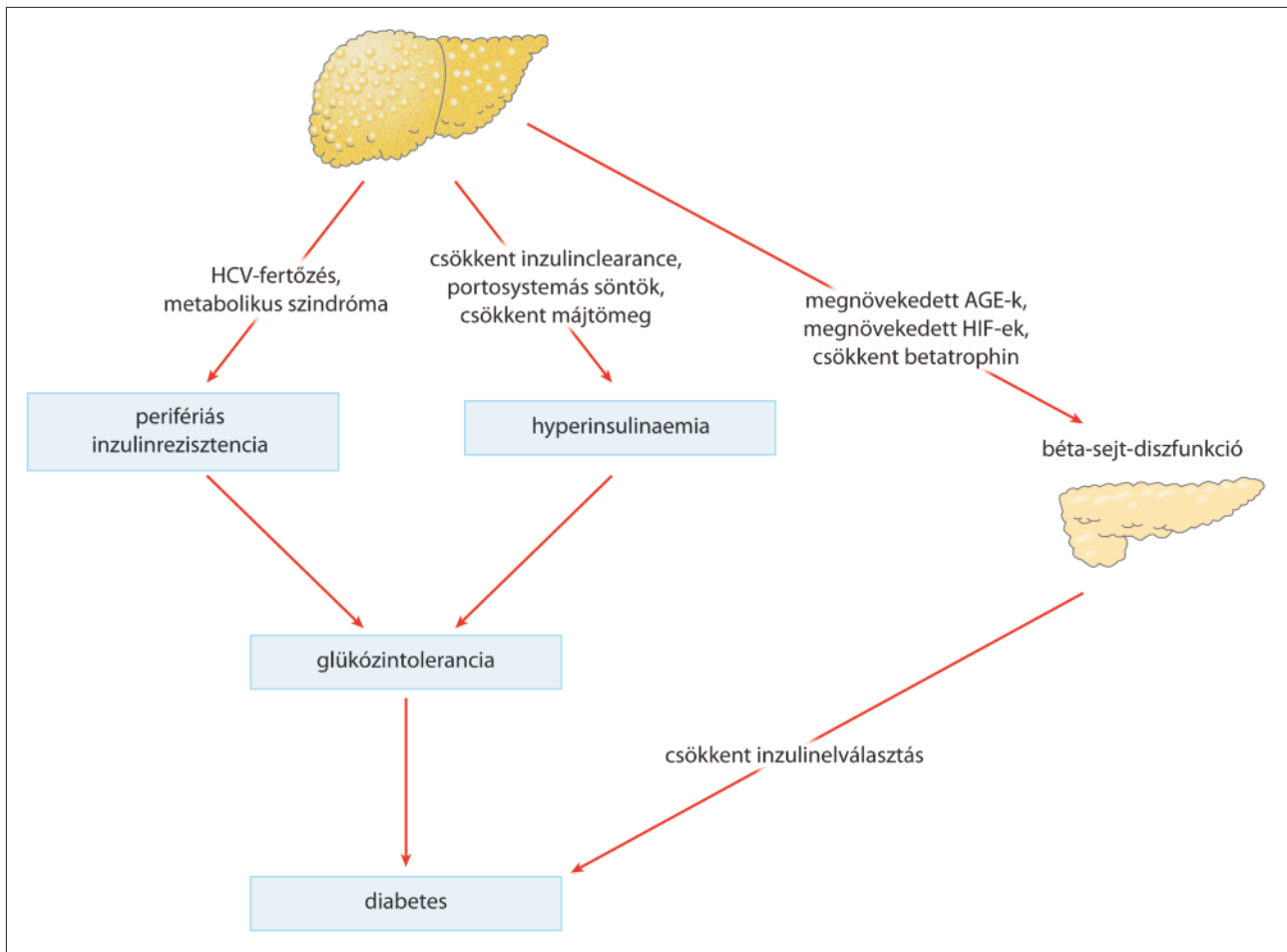
Egy másik közleményben a glükózintolerancia előfordulását a krónikus májbeteg 80%-ában, a diabetes megjelenését 50–60%-ában írták le.⁹ Májcirrhosis esetén a glükózintolerancia és a diabetes 96%-ban volt jelen. Ez sokkal gyakoribb, mint az átlagnépességben, ahol az IGT előfordulása 15%, a diabetesé kb. 8%.¹⁰ A legtöbb becslés alapján a cryptogen májbetegségnek/cirrhosisnak a leggyakoribb oka, az USA-ban elvégzett májtranszplantációk második leggyakoribb etiológiai tényezője a NASH.

A diabetes diagnosztikája azonban cirrhotikus betegekben több szempont miatt sem egyszerű. Korai stádiumban az éhgyomri glükóz a manifeszt diabetesesek 23%-ában szabályos¹¹, miközben postprandialis glükózértékük 11 mmol/l feletti. Emiatt OGTT-t kell végezni a cukoranyagcsere-eltérések kimutatására.¹² A 2-es típusú diabetes és a hepatogen diabetes elkülönítése ugyanakkor gyakran nem lehetséges. Ennek ellenére a hepatogen diabetes és a 2-es típusú diabetes klinikai jellemzői eltérnek.

Egy tanulmányban 50 hepatogen diabeteses beteg közül 16%-nak volt pozitív a családi anamnézise diabetesre, 8%-uknak volt retinopathiája. 5 éves követés során nem volt szív-érrendszeri halálozás, viszont 52%-uk halt meg a cirrhosis szövődményei miatt.¹³ Ez inkább a hepatogen diabetesesekben a 2-es típusú diabetesesekhez képest észelt rövidebb diabetesstartammal függhet össze, vagy azzal, hogy a mortalitás sokkal inkább a cirrhosis szövődményeitől függ.⁶

1. táblázat. A cukorbetegséghez társuló májbetegségek etiológiai csoportosítása

Májbetegség a cukorbetegség következtében jön létre	Cukorbetegség a májbetegség szövődményeként jelentkezik (hepatogen diabetes)	Májbetegség együttesen jelenik meg a cukorbetegséggel
Glikogéndepozíció	Hepatitis (HCV!)	Haemochromatosis
NAFLD és NASH	Cirrhosis (2–2,5-szeres kockázat)	Glikogéntárolási betegség
Fibrosis és cirrhosis	HCC	Autoimmun hepatitis
Biliaris betegségek, cholelithiasis, cholecystitis	Fulmináns májelégtelenség	Autoimmun biliaris betegségek
A DM kezelésének szövődményei (cholestaticus és necroinflammatoricus)	Májtranszplantációt követő (PLTDM)	



1. ábra. A diabetes mellitus kialakulásának patomechanizmusa májcirrhosisos betegekben

AGE: előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end products); HIF: hypoxia-indukált faktorok

Izolált hepatogen diabeteses betegekben a májtranszplantáció önmagában normalizálja a glükóztoleranciát és az inzulinérzékenységet, ami alátámasztja azt az elméletet, hogy a cukorbetegség a cirrhosisra függ össze. Mindamelllett a korábban is diabeteses recipiensek kb. 30%-ánál a diabetes a májtranszplantáció után továbbra is jelen van. A transzplantáció előtti diabetes jelenléte azonban nemcsak a májbetegségtől, hanem egyéb tényezőktől is függ, mint pl. családi kórelőzmény, testtömegindex (BMI), életkor.¹⁴

Úgy tűnik, hogy a májbetegség oka fontos rizikófaktora a diabetes kialakulásának cirrhosisos betegekben. Gyakoribb HCV-infekcióhoz társultan és alkoholos májbetegségben, mint pl. biliaris cirrhosisban. HCV-fertőzött cirrhosisos betegekben sokkal gyakrabban észlelnek diabetest (24%), mint egyéb cirrhosis esetén (6%).¹⁵

A HbA1c és a fruktózin mérése, a vércukor önmonitorozás (SMBG) és a folyamatos glükózmunkorozás (CGM) a hosszú távú glykaemiás kontroll biztosítása érdekében krónikus májbeteg diabetesesek számára is elérhetőek. Az SMBG (napi 4 vagy 6 pontos

mérés, kiegészítve éjszakai mérésekkel) megbízható, azonban költséghatékonyasága és klinikai hasznossága nem inzulinnal kezelt betegek esetén kérdéses. CGM javasolt azokban a betegekben, akik inzultint kapnak és gyakori a hypoglykaemiájuk.¹⁶

A HbA1c a megelőző 2-3 hónap glykaemiás státuszát jelzi, és összefüggésben van a betegség szövődésével. A HbA1c azonban csak korlátozottan alkalmazható cirrhosisos betegekben a szénhidrátházartás monitorozására, nem jelzi pontosan a glykaemiás státuszt, az esetleges gyakori hypoglykaemiák alacsonyabb HbA1c-átlagot eredményezhetnek, vérszékes komplikációk következtében kialakult krónikus anaemia esetén csökken a HbA1c szintje is. A hyperspleniához társuló rövidebb vörösvértest-élettartam jellemző cirrhosisban, ami alacsonyabb HbA1c-értékeket eredményez. Egy korábbi tanulmány igazolta, hogy a nem diabeteses cirrhosisos betegek 40%-ának a céltartomány alatti volt a HbA1c-je.¹⁷ Jellemzően a cukorbeteg csak kis részének volt emelkedett a HbA1c-je előrehaladott cirrhosis fennállása esetén. A cirrhosisos betegeknek hasonló volt a HbA1c-értékük a kontroll

(nem diabetese) csoportéhoz, habár az éhgyomri glükóz magasabb volt a cirrhotikus betegekben.¹⁸

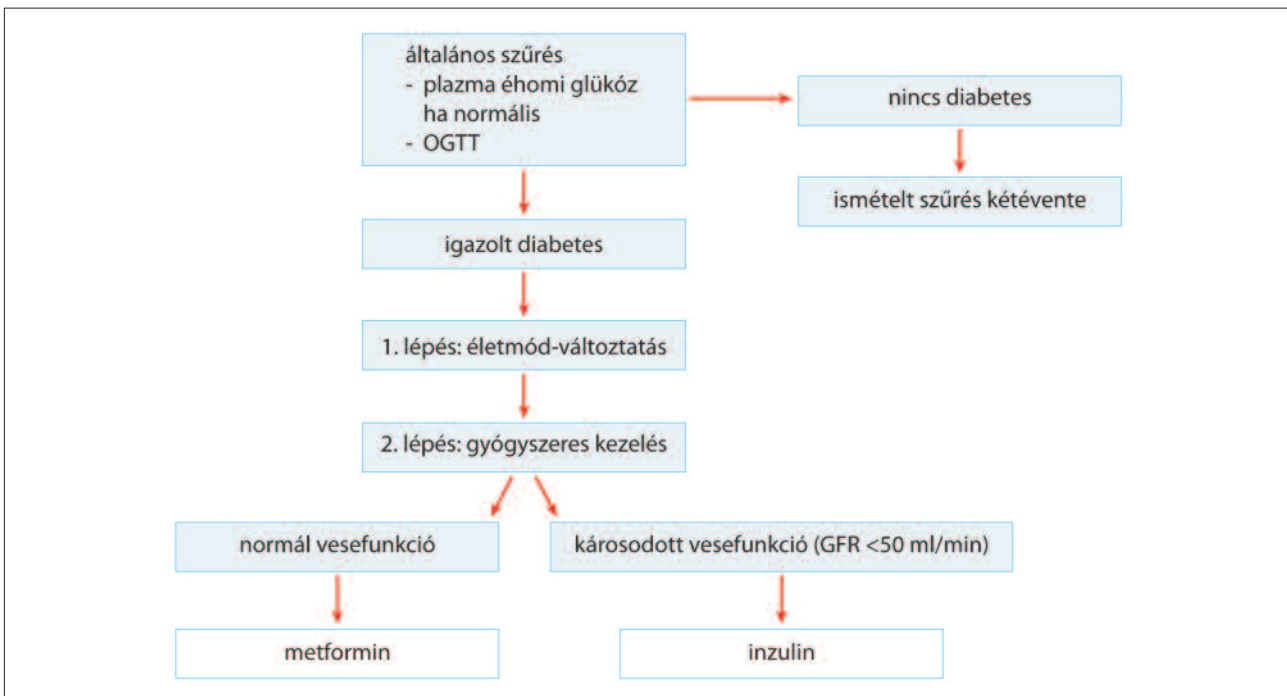
A fruktózaminmérés az elmúlt 2–4 hét glykaemiás státuszáról tájékoztat. A fruktózamin mérése hasznosabb eszköznek bizonyulhat a cirrhotikus betegek glykaemiás kontrolljának monitorozására.^{18, 19}

A diabetes mellitus kezelése májcirrhosisban

Krónikus májbetegségek és májcirrhosis esetén nem áll rendelkezésünkre részletes, konszenzuson alapuló szakmai irányelv a cukorbetegség kezelésére. Az Amerikai Diabetes Társaság és az Európai Diabetes Társaság (ADA-EASD) 2018-ban kiadott közös konszenzusa nem tartalmaz részletes terápiás útmutatást a különböző súlyosságú májkárosodás esetén.¹⁹ A Magyar Diabetes Társaság 2017-es egészségügyi szakmai irányelve úgy fogalmaz, hogy az egyes készítmények az alkalmazási előirat figyelembevételével adhatók májelégtelenségben.¹² 2016-ban jelent meg egy szakmai irányelv három európai szakmai társaság (EASL–EASD–EASO) összefogásával a NAFLD diagnosztikájáról és a terápiás lehetőségek összefoglalásáról.²⁰ 2017-ben egy indiai konszenzus az antidiabetikus kezelés választásához egy szakértői munkacsoport ajánlásait tartalmazza.²¹ 2018-ban egy olasz munkacsoport tekintette át és próbálta egységesíteni a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a világ különböző régióinak szakmai iránymutatásait.²²

Általánosságban elmondható, hogy 2-es típusú cu-

korbetegség esetén terápiás lehetőségként elsődlegesen az életmód változtatásával, a diétával és a fizikai aktivitással elért testsúlycsökkentés javasolt, az orális antidiabetikumokkal való kezelés érdemben nem különbözik a májbetegségben nem szenvedő diabetese betegetől. A gyógyszerek alkalmazási előírásai az enyhe-közepes-súlyos májelégtelenség megfogalmazást használják, illetve legtöbbször transzaminázok (GOT, GPT) kétszeres-háromszoros emelkedésére utalnak, azonban a Child–Pugh-pontrendszert legtöbbször nem említik. Kérdéses az is, hogy ki kezelje a kompenzált májcirrhotikus cukorbetegeket? Egy amerikai felmérésben, 14 éves időszakban, három szinten vizsgálták, hogy a májbetegségben szenvedő cukorbetegeknek hogyan történik a gondozása. A megfigyelések alapján a betegek 39%-át az alapellátásban látták el, a nem specializált ellátókhoz (általános orvos vagy belgyógyász) vagy specialistaéhoz (gasztroenterológus, endokrinológus) csak a szövődményes vagy transzplantációs kivizsgálást igénylő esetek kerültek, bár az évek előrehaladtával egyre több beteg ellátásában vettek részt szakmaspecifikus orvosi teamek is.²³ Magyarországon hasonló felmérés nem készült, de valószínűleg hazánkban is a legtöbb beteg követése a családorvosi praxisokban történik. A cukorbetegség korai diagnózisa vagy akár a praediabetes stádiumának felismerése, és ezek alapján az időben megkezdett kezelés hatása a cirrhosis későbbi lefolyására egyelőre nem ismert, de feltehetőleg előnyös lehet. Irodalmi adatok utalnak arra, hogy a korán elkezdett metformin-



2. ábra. A diabetes mellitus kezelésének algoritmusja májcirrhotikus betegekben (Elkrief et al. 2016 nyomán)

OGGT: orális glükóztolerancia teszt

terápia csökkenti a HCC és a hepaticus encephalopathia kockázatát. Ez a megfigyelés is a 2-es típusú cukorbetegség szűrését és időben elkezdett kezelését támogatja cirrhotikus betegeknél.²⁴ A diabetes mellitus kezelésének májcirrhotikus betegekre vonatkozó algoritmusát a 2. ábra mutatja be.

Életmódbeli változtatások

Az életmódbeli változtatások alapja az egészséges étrend, a kalóriabevitel megszorítása és a fizikai aktivitás fokozása révén elért 7–10%-os testsúlycsökkenés, ezáltal a májenzimértékek és a szövettani eltérések is javulást mutathatnak. Az életmód változtatásának célja a perifériás inzulinérzékenység fokozása, a hyperglykaemia okozta fokozott oxidatív stressz és krónikus gyulladás mérséklése, ezáltal a májbetegség progressziójának lassítása. A jelentős fibrosissal járó cirrhotikus betegeknél azonban ez már nem elegendő és sokszor nehezen kivitelezhető. A cirrhotikus betegek több mint 50%-a malnutritióban is szenved, ami a csökkentett kalóriatartalmú étrend ellenjavallata, továbbá az ascites és az oedema akadályozzák a fizikai aktivitást.

Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelési lehetőségek májbetegségeknél az esetek legnagyobb részében hasonlóak a nem cirrhotikus diabeteses betegek kezelési lehetőségeivel. Csak súlyosan károsodott májműködésű betegekben változik meg a gyógyszerek metabolizmusa. Az alábbiakban hatástani csoportosítás szerint röviden bemutatjuk a rendelkezésünkre álló antidiabetikumok alkalmazási lehetőségeit májbetegségeknél.

Metformin

A legtöbb szakmai ajánlás az életmód-változtatás sikertelensége esetén elsődleges gyógyszeres terápiaként a metformint javasolja. Ugyanígy megfelelő lehet cirrhotikus betegeknél is, az éhgyomri vércukorszintet hatékonyan csökkenti a máj glükózkibocsátásának gátlásával és mérsékeli az inzulinrezisztenciát is. A metformin biztonságosan alkalmazható enyhe májbetegségben, mivel a szervezetben nem metabolizálódik, változatlan formában a vesében választódik ki. Az adag megfelelő titrálása esetén legtöbbször jól tolerálható a metforminkezelés. Előrehaladott májbetegségben azonban a laktacidózis fokozott veszélye miatt nem alkalmazható.²⁵ A súlyos laktacidózis hátterében a cirrhotikus betegek esetén legtöbbször előrehaladott veseelégtelenség vagy akut vesekárosodás igazolódott. Ezért a legtöbb szakmai ajánlás a metformin óvatos alkalmazását hangsúlyozza közepesen súlyos májbetegség esetén, és a gyógyszer elkerülését javasolja súlyos májbetegségben. Fontos ezért a májcirrhotikus betegek azonosítása és a vesefunkció ellenőrzése a metformin indítása előtt.²⁵ A laktacidózis szempontjából

leginkább veszélyeztetett kórállapotok, mint az alkoholizmus, a hypoxiát okozó tüdőbetegség vagy szívelégtelenség fennállásakor, a vesefunkció akut romlása esetén a metforminterápia azonnali felfüggesztése indokolt.

Számos randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek májbiopsziával igazolt NAFLD betegeknél a metforminkezelés hatásával kapcsolatban, ahol a metformin kedvező hatását igazolták a májsteatosisra és a gyulladásos folyamatokra, a szérum aminoszénáz értéke (különösen a GPT) jelentősen csökkent, azonban a májfibrosis szövettani feldolgozással meghatározott mértéke változatlan maradt, valamint a NASH lefolyását sem befolyásolta a metforminterápia.^{26, 27} Több obszervációs vizsgálat felvetette, hogy a metformin alkalmazása csökkent daganatképződési és a daganatokkal összefüggő mortalitási kockázattal jár, beleértve a HCC-t is. Kimutatták, hogy a metformin folytatása frissen felismert cirrhotikus betegeknél javította a túlélést.²⁸ Egy 82 beteg (cirrhosis és cukorbetegség is fennállt) adatait értékelő vizsgálatban a metformin adása mellett ritkábban alakult ki hepaticus encephalopathia (5% vs. 41%). A metformin védőhatását vetették fel a kémiai vagy vírusos hepatotoxinokkal szemben. Összegzőként elmondható, hogy a metformin a cukorbetegség többségénél továbbra is az elsőként választandó kezelés májcirrhosisban is.

Thiazolidindionok

A thiazolidindionok inzulinszenzitizáló hatású szerek, peroxiszómaproliferációs faktor-gamma (PPAR-gamma-) agonisták, amelyek közvetlenül nem növelik az inzulin elválasztását, így gyakorlatilag nem okoznak hypoglykaemiát. Bár a thiazolidindionok mérsékelt fokú és előrehaladott májelégtelenségben kerülendők, kezdődő cirrhosis esetén kedvező hatásúak lehetnek cukorbetegségben. A troglitazont és a rosiglitazont kivonták a piacról potenciális hepatotoxicus, valamint pangásos szívelégtelenséget és a kardiovaszkuláris halálozást fokozó hatásuk miatt. A pioglitazon a májban metabolizálódik, glükuronid- és szulfátkonjugáció révén az epével választódik ki. Négy randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízise alapján azt találták, hogy NASH-ben a thiazolidindionok szignifikánsan javítják a steatosis és a májgyulladást, de a fibrosist nem befolyásolják. A cirrhotikus betegeket ebből a vizsgálatból kizárták.²⁹ Az ADA és az Indiai Diabetes Társaság javaslatai alapján aktív májbetegség, icterus esetén, ha a GPT a normáltartomány 2,5-szeresénél nagyobb, a pioglitazon használata kerülendő.²¹ A pioglitazon kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak bizonyult, azonban szívelégtelenség esetén nem adható, és Magyarországon már csak igen korlátozottan hozzáférhető, újonnan indított terápiaként már nem rendelhető.

Ebbe a csoportba a szulfanilureák (SU) és a glinidek tartoznak. A glinidek Magyarországon nem terjedtek el. A szulfanilureák a májban aktív és inaktív metabolitokká alakulnak a máj oxidatív enzimein keresztül (CYP P450). A SU-k erőteljesen kötődnek a plazmafehérjékhez, és főképp vesén keresztül ürülnek ki. Kéves vizsgálat van a szulfanilureák használatáról májbetegségekben. Az SU-k fokozzák az inzulin elválasztását, ezáltal hypoglykaemiát okozhatnak. A máj csökkent inaktivációs készsége is szerepet játszhat a gyógyszer okozta hypoglykaemiában. A SU-k hypoglykaemizáló hatásához májbeteggekben az alacsony albuminszint miatt magasabb szabad gyógyszer szint, a csökkent glükoneogenezis, valamint súlyos májbetegségben az inzulin csökkent hepaticus clearance-e is hozzájárul. Súlyos májbetegségben csökkent a glükoneogenezis, továbbá a SU-k additív hypoglykaemizáló hatást mutatnak dekompenzált májcirrhosisban, ahol a csökkent hepaticus clearance és a fokozott szekréció miatt hyperinsulinaemia észlelhető. Azokban a krónikus májbeteggekben, akikben malnutritio is észlelhető, még fokozottabb a hypoglykaemia veszélye.³⁰ Ezek alapján a SU-k alkalmazása kerülendő cirrhotikus betegekben.

Alfa-glükózidáz-gátlók

Viszonylag kis hatékonyságú szerek, az alfa-glükózidáz enzimek reverzibilis gátlói. Csökkentik a keményítő, a dextrán és a diszacharidok lebontását, lassítják a glükózfelszívódást, mérséklék az étkezés utáni vércukorszint-emelkedést és a napszaki vércukorszint-ingadozást. Forgalomban levő képviselőjük az akarbóz, amelynek lipidcsökkentő és kedvező kardiovaszkuláris hatásait igazolták, viszont gyakori emésztőrendszeri mellékhatásai (görcsök, flatulentia, hasmenés) korlátozzák alkalmazhatóságát. Alacsony szisztémás biohasznosulás is jellemzi.³¹ Csak a gyomor-bél rendszerben metabolizálódik, ezért felvetődik alkalmazása májbetegségekben is.²⁵ Mivel nem szívódik fel a vékonybélből, jól tolerálható és nem toxikus a máj számára. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az akarbóz biztonságosan alkalmazható krónikus májbetegségben szenvedő cukorbeteggekben, alkoholos cirrhosisban, nem dekompenzált cirrhosisban, illetve enyhe encephalopathiában is.^{32, 33} Az akarbóz ígéretes terápiás lehetőségnek tűnt NASH-ben is³⁴, azonban előrehaladott májcirrhosisban a glükózfelszívódás lassulásával is összefüggően kialakuló vékonybél-dysbacteriosis az ammónia fokozott termelődését és hepaticus encephalopathiát okozhat az akarbóz szedése mellett, valamint főleg nőkben gyakran okoz enyhe, dóziszfüggő, átmeneti GPT-emelkedést, ami a gyógyszer kihagyása után reverzibilis. Ritkán súlyosabb májbetegséget is okozhat. Az akarbóz fokozatosan kiszorul a 2-es típusú cukorbetegség terápiás palettájáról az újabb antidiabetikumok megjelenésével.

DPP-4-gátlók és GLP-1-agonisták

Az inkretin rendszeren ható gyógyszerek a glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1) hormonhatásának kihasználásával mérsékelik a vércukorszintet, a hormon lebontását végző dipeptidil-peptidáz enzim-4 gátlásának (DPP-4 gátlók, inkretinhatás-fokozók) vagy a GLP-1 farmakológiai analógiája (GLP-1-mimetikumok) révén. Az inzulinelválasztást glükózdependens módon fokozzák, ezért nem okoznak hypoglykaemiát és béta-sejt-depléciót, csökkentik a glukagon termelését is, fokozzák a jóllakottságérzetet specifikus központi idegrendszeri receptorokon hatva, a táplálékfelvétel is csökken és a testsúly is kedvezően alakul.

DPP4-gátlók

A DPP4-gátlók közül Magyarországon a sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin és az alogliptin elérhető, metforminnal kombinált formában is. A napi egyszeri vagy kétszeri adagban adott orális készítmények jól tolerálhatók, gyakorlatilag nem okoznak hypoglykaemiát, nem járnak súlynövekedéssel. Alkalmazásuk során gyakoribb mellékhatásként gyomor-bél rendszeri tünetek, émelygés és hányinger fordulhat elő, valamint fokozott elővigyázatosság szükséges, ha hasnyálmirigy-gyulladás vagy pancreasdaganat szerepel a beteg kórelőzményében (ilyen esetekben e gyógyszerek az alkalmazási előírásuk szerint nem adhatók).

A sitagliptin és vildagliptin főleg a vesén keresztül, aktív tubularis szekrécióval választódnak ki. A linagliptin 80%-ban az enterohepaticus körforgásban vesz részt, így akár végstádiumú veseelégtelenségben is adható. A saxagliptin elsődlegesen a májban, a CYP3A4/5 enzimeken keresztül metabolizálódik, majd a vesében és májon keresztül választódik ki. A preklinikai vizsgálatok során azt találták, hogy a DPP4-gátlók csökkenthetik a májszírosodást, ez a hatás az anyagcsere-paraméterek általános javulásának a következménye lehet, függetlenül a testsúlyvesztéstől és a májsejtekre kifejtett közvetlen hatástól. Az utóbbi években befejezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok azonban a sitagliptin esetén neutrális hatást, a vildagliptin esetén csak kétséges jelentőségű javulást igazoltak a máj steatosisára és a NASH progressziójára.^{35, 36} A linagliptin és a saxagliptin esetén nem áll rendelkezésünkre a májszírosodás és fibrosis szempontjából kedvező kimenetelt igazoló humán vizsgálati eredmény. A sitagliptin, a saxagliptin és a linagliptin esetén nem szükséges dózismódosítás májbeteggekben. A vildagliptin az alkalmazási előírás alapján nem adható, ha több mint 3-szoros GPT-emelkedés észlelhető. A DPP4-gátlók dózismódosítás nélkül alkalmazhatók Child–Pugh A és B stádiumban, azonban C stádiumban ellenjavallottak.²¹

A GLP-1-mimetikumok jelenleg kereskedelmi forgalomban elérhető képviselői subcutan adható készítmények, jelentős a testsúlycsökkentő és a béta-sejteket kímélő hatásuk, hypoglykaemiát nem okoznak, pancreatitis szempontjából is biztonságosnak tűnnek, valamint az újonnan kialakuló hasnyálmirigy-daganat és pajzsmirigy-carcinoma gyakoribb előfordulása sem igazolódott. Gyakoribb mellékhatásként gyomor-bél rendszeri tünetek, émelygés és hányinger, valamint nasopharyngitis fordulhat elő. Az elérhető készítmények (exenatid, lixisenatid, liraglutid, dulaglutid és semaglutid) elsődlegesen nem a májon keresztül metabolizálódnak. Az exenatid részben a vesén keresztül választódik ki, a liraglutid és dulaglutid az általános fehérjelebontási útvonalakon az alkotó aminosavakká metabolizálódik. Az utóbbi években megjelent klinikai tanulmányok alapján a GLP-1-agonisták hatékonyan tudják csökkenteni a máj steatosisát és a fibrosis progresszióját 2-es típusú cukorbetegekben.

A legtöbb klinikai adat a GLP-1-agonisták kedvező hatásáról NAFLD-ban a liraglutiddal áll rendelkezésünkre. 2012-ben egy japán munkacsoport vizsgálta a liraglutid hatékonyságát NAFLD-ben, és nem csupán a vércukorszint javulását és a testsúly csökkenését, hanem a májgyulladás és fibrosis mérséklődését is tapasztalták.³⁷ A LEAN vizsgálatban a NASH javulását, a fibrosis progressziójának mérséklődését igazolták májbiopsziával cukorbetegekben.³⁸ Egy másik vizsgálatban a liraglutid kifejezetten csökkentette a máj zsírtartalmát és a májenzim-szinteket a metforminhoz és a gliclazidhoz képest,³⁹ ahogy a szitagliptinhez és glargin inzulinhoz képest is.³⁵

A lixisenatid hatására túlsúlyos és elhízott 2-es típusú cukorbetegekben, a placebohoz és a standard terápiához hasonlítva, nagyobb arányban normalizálódott a GPT szintje.⁴⁰ Exenatiddal kezelt cukorbeteg ultrahangos követése során jelentősen csökkent a máj zsírtartalma az inzulinkezeléshez képest, kedvező hatást fejtett ki a májenzimértékekre és a visceralis zsírtömegre 2-es típusú cukorbetegekben.⁴¹ A heti egyszeri adagolású dulaglutid esetén az AWARD program post hoc elemzése igazolta a 6 hónapos kezelést követően a májenzimek (GOT, GPT és GGT) szignifikáns javulását, és arra következtettek, hogy ezáltal a dulaglutid a máj zsírosodására is kedvező hatást fejt ki.⁴² A szintén heti egyszeri semaglutid esetén szignifikánsan csökkent a GPT és a hsCRP szintje elhízott és/vagy 2-es típusú cukorbetegség esetén.⁴³ Az exenatid, a lixisenatid, a dulaglutid esetén májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Liraglutid esetén az enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekben nem szükséges az adag módosítása, azonban súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott az alkalmazása. A semaglutid alkalmazásakor májkárosodás esetén dózismódosításra nincs szükség, azonban súlyos májkárosodásban kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az SGLT-2-gátlók (Magyarországon elérhető a dapagliflozin, az empagliflozin és az ertugliflozin) az inzulin elválasztásától független mechanizmussal hatnak. A vese proximális tubulusokban elhelyezkedő Na-glükóz-kotranszporter (SGLT-2) reverzibilis gátlása révén fokozzák a glycosuriát. Az inzulinhatástól és inzulin-szekréciótól független hatásuk révén a 2-es típusú diabetes mellitus korai és késői stádiumában is kellően hatékonyak. A cukorürülés okozta ozmotikus diuresis és nátriumkiválasztás miatt csökken az oedemaképzés, és vérnyomáscsökkentő hatásuk is kedvező, a testsúlykontrollban is szerepet játszanak, döntően a visceralis zsírszövet csökkenése révén. A gliflozinok glükuronidizálódnak a májban, majd részben a széklettel és részben a vesén keresztül választódnak ki. A GLP-1-agonistákhoz hasonlóan az SGLT-2-gátlók is kedvező hatást fejtenek ki a zsírmáj és fibrosis progressziójára 2-es típusú cukorbetegekben.

Randomizált, kontrollált vizsgálatban, tranziens elasztográfia alkalmazásával igazolódott a dapagliflozin kedvező hatása a máj steatosisára és fibrosisára diabeteses betegekben.⁴⁴ Az EFFECT-II vizsgálatban dapagliflozin és az omega-3-zsírsavak adása együttesen szignifikánsan csökkentették a máj zsírtartalmát, és a dapagliflozin a májenzimértékekre és a gyulladáshoz kapcsolódó markerekre is kedvező hatást fejtett ki.⁴⁵ Empagliflozin alkalmazása során MRI-vel igazolták a máj zsírtartalmának jelentős csökkenését és a májenzimek javulását NAFLD-ban 2-es típusú cukorbetegéknél.⁴⁶ Az EMPAREG OUTCOME vizsgálat utólagos elemzésével kimutatták a GPT jelentősebb csökkenését a GOT-hoz képest, amely a NAFLD javulására utalhatott, és a GPT csökkenése független volt a testsúly és a HbA1c változásától.⁴⁷ Randomizált, kontrollált vizsgálatban igazolódott a canagliflozinok a placebohoz és szitagliptinkezeléshez képest szignifikánsan kedvezőbb hatása a májenzimértékekre.⁴⁸ A canagliflozin egérmódelben gátolta a máj elzsírosodását, késleltette a NASH és a HCC kialakulását.⁴⁹

Inzulin

A vérben keringő inzulin elsődlegesen a májban metabolizálódik, az endogén inzulin kb. 40–50%-a itt bomlik le. Májbetegségekben az inzulin tűnik a leghatékonyabb kezelésnek, a hypoglykaemia veszélye azonban fokozódik. Hyperinsulinaemia és perifériás inzulinrezisztencia gyakori és jól dokumentált szövődmény előrehaladott májfibrosisban és májcirrhosisban. Cirrhosisban a fokozott inzulinszekréciós ráta és a jelentősen csökkent hepaticus clearance felelős a hyperinsulinaemiáért. Továbbá, az inzulinigény változhat dekompenzált májcirrhosisban, csökkenhet a glukoneogenesis kapacitása és a inzulin csökkent lebontása miatt, de emelkedhet az inzulinrezisztencia kompenzálására. Többek között ezen ellentmondásos tényezők

miatt nehéz megjósolni a napi szükséges dózist, ha exogén inzulin szükséges. Az inzulinigény májcirrhosisos betegeknél a cirrhosis súlyosságától függően is változik.^{25, 31}

Kompenzált cirrhosisos betegeknél az inzulinigény jelentős, mivel az inzulinrezisztencia a meghatározó tényező. Dekompenzált betegeknél az inzulin hepaticus metabolizmusa lassul, ami csökkenti az inzulinigényt. Ezért a hospitalizáció az inzulinkezelés elindításakor indokolt lehet, mert szoros vércukor-monitorozással a hypoglykaemia veszélyét mérsékelhetjük. A nem szelektív béta-receptor-blokkolók széles körben használhatók a májcirrhosisos betegek varixvérzésének megelőzésére. Inzulinnal kezelt diabeteses betegekben, akik nem szelektív béta-receptor-blokkolót is kapnak, a hypoglykaemia tüneteinek súlyosabb lehet, illetve súlyosabb fokú tudatzavarhoz vezethet anélkül, hogy figyelmeztető jel lenne. Továbbá, a hypoglykaemiát kiválthatja a β -adrenerg-válasz, mivel a β 2-adrenerg-receptorok stimulálják a glikogenolízist és a glukagon felszabadulását a hasnyálmirigyből. A béta-receptor-blokkolót használó és nem használó cirrhosisos cukorbetegek összehasonlításával azt találták, hogy a béta-receptor-blokkolók használata nem növelte a hypoglykaemiás epizódok számát és súlyosságát.⁵⁰ Ezért a nem szelektív béta-receptor-blokkolók sem kontraindikáltak az inzulinnal kezelt diabeteses betegekben.

Az inzulin első vonalbeli szer a diabetes kezelésére

májcirrhosisban és krónikus májbetegségekben. A hypoglykaemia kockázata miatt az ultrarövid hatású inzulinok részesítendőek előnyben. Az analóg gyors hatású inzulinok a legtöbb betegnél a humán inzulinoknál jobb glykaemiás kontrollt tudnak biztosítani, miközben a hypoglykaemia rizikója (különösen az éjszakai és a súlyos hypoglykaemiák) jelentősen kisebb. Az inzulinkezelés bármilyen súlyosságú májbetegségben alkalmazható, bár a klinikai vizsgálatokat krónikus májbetegségben szenvedő cukorbetegekre tervezték.²⁵ Az ADA/EASD közös konszenzus inzulinkezelés során dózisszökkentést, szoros vércukor-monitorozást és gyakori dózismódosítást javasoltak T2DM és krónikus májbetegség együttes fennállása esetén. Dekompenzált májcirrhosisban inzulin adása javasolt.¹⁹ Az inzulin bármilyen stádiumú májbetegségben használható és nem hepatotoxicus. A klinikai vizsgálatok alapján az inzulinkészítmények nem befolyásolják a NAFLD lefolyását. Fokozott hypoglykaemiaveszély esetén az inzulinanalógok alkalmazása jön szóba.²¹

Összefoglaló megjegyzések

A diabetes kezelése krónikus májbeteggekben komplex feladat, részben a károsodott máj- és/vagy vesefunkció, másrészt az orális antidiabetikumok potenciális hepatotoxicitása miatt. A diabetes rontja a cirrhosis túlélését, és gyakoribbak a szövődmények, ezért hasznos

2. táblázat. A vércukorszint-csökkentő gyógyszeres kezelések speciális szempontjai májcirrhosisos betegeknél

	Child A	Child B	Child C	Dózismódosítás	Fokozott óvatosságot igénylő társbetegségek/állapotok	Hepatológiai szempontok
Metformin				Max. 1500 mg/nap	Vesebetegség (GFR <50 ml/min) Hypoxia „Nagyivók”	HCC-kockázat csökken Encephalopathia mérséklődik Májtranszplantáció után is adható
Szulfanilureák				Kis dózisban alkalmazhatók	Alkoholfogyasztás	
Akarbóz				Nem szükséges		Encephalopathia
Pioglitazon				Max. 30 mg/nap	Oedema	NASH-ban előnyös
Nateglinid				Nem szükséges	Hypalbuminaemia	
DPP4-gátlók				Nem szükséges	GPT >3x ULN: vildagliptin kontraindikált	Májtranszplantáció után is adható
GLP1-agonisták				Nem szükséges		
SGLT-2-gátlók				Nem szükséges	Dehidráció Hypotensio Infekciók	
Inzulinok				Gyakori módosításra lehet szükség		

HCC: hepatocellularis carcinoma; ULN: felső határérték (upper limit of normal)
Zöld: adható; piros: nem adható

lehet a cirrhosisos betegek diabetes irányú szűrése és kezelése. Az antidiabetikus kezelés kiválasztása előtt fel kell mérni a májkárosodás súlyosságát, illetve a Child–Pugh-stádiumot meg kell határozni. A kezelésben használt fő hatástani csoportok jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Hospitalizációt igénylő májcirrhosisos betegeknél a fluktuáló vércukorértékek kezelésére a legegyszerűbb és a legbiztonságosabb módszer az inzulin használata.

Irodalom

- Han HS, Kang G, Kim JS és mtsai:** Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med* 2016; **48**: e218.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M és mtsai:** The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; **58**: 593-608.
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER és mtsai:** Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 8263-8276.
- Wild SH, Morling JR, McAllister DA és mtsai:** Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol* 2016; **64**: 1358-1364.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE:** Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; **126**: 460-468.
- Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N és mtsai:** Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; **60**: 823-831.
- Elkrief L, Rautou PE, Sarin S és mtsai:** Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int* 2016; **36**: 936-948.
- Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M és mtsai:** Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; **3**: 99-107.
- Blendea M, Thompson M, Malkani S:** Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clinical Diabetes* 2010; **28**: 139-144.
- Hickman IJ, Macdonald GA:** Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007; **120**: 829-834.
- Nishida T, Tsuji S, Tsujii M és mtsai:** Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 70-75.
- Államtitkárság EEMEF:** Egészségügyi szakmai irányelv –A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologica Hungarica* 2017.
- Holstein A, Hinz S, Thiessen E és mtsai:** Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17**: 677-681.
- Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H és mtsai:** Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2009; **15** (Suppl 2): S79-82.
- Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH és mtsai:** Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; **32**: 209-217.
- Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM:** Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; **5**: 39.
- Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R és mtsai:** Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; **10**: 2284-2286.
- Trenti T, Cristani A, Cioni G és mtsai:** Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1990; **20**: 261-267.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J és mtsai:** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; **61**: 2461-2498.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.** *J Hepatol* 2016; **64**: 1388-1402.
- Gangopadhyay KK, Singh P:** Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; **21**: 341-354.
- Leoni S, Tovoli F, Napoli L és mtsai:** Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 3361-3373.
- Liu TL, Barritt AL, Weinberger M és mtsai:** Who Treats Patients with Diabetes and Compensated Cirrhosis. *PLoS One* 2016; **11**: e0165574.
- Iranshahy M, Rezaee R, Karimi G:** Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? *Eur J Pharmacol* 2019; **850**: 1-7.
- Abd Elkhalek AE, Abas B, Shaltout I és mtsai:** Managing Diabetes and Liver Disease Association, Guidelines (Consensus) Development. *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2015; **3**: 1073.
- Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB és mtsai:** Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 853-860.
- Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M és mtsai:** Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 18-23.
- Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA és mtsai:** Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; **60**: 2008-2016.
- Boettcher E, Csako G, Pucino F és mtsai:** Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 66-75.
- Kalra S, Aamir AH, Raza A és mtsai:** Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; **19**: 577-596.
- Scheen AJ:** Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; **10**: 839-57.
- Gentile S, Turco S, Guarino G és mtsai:** Effect of treatment

- with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; **3**: 33-40.
33. **Gentile S, Guarino G, Romano M és mtsai:** A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: 184-91.
 34. **Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H:** Acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Med Hypotheses* 2005; **65**: 377-379.
 35. **Yan J, Yao B, Kuang H és mtsai:** Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; **69**: 2414-2426.
 36. **Deng XL, Ma R, Zhu HX és mtsai:** Short article: A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; **29**: 297-301.
 37. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M és mtsai The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal* 2012; **2012**: 496453.
 38. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP és mtsai:** Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; **387**: 679-690.
 39. **Feng W, Gao C, Bi Y és mtsai:** Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes* 2017; **9**: 800-809.
 40. **Gluud LL, Knop FK, Vilsboll T:** Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014; **4**: e005325.
 41. **Liu L, Yan H, Xia M és mtsai:** Efficacy of exenatide and insulin glargine on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020: e3292.
 42. **Cusi K, Sattar N, Garcia-Perez LE és mtsai:** Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med* 2018; **35**: 1434-1439.
 43. **Newsome P, Francque S, Harrison S és mtsai:** Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; **50**: 193-203.
 44. **Shimizu M, Suzuki K, Kato K és mtsai:** Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 285-292.
 45. **Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA és mtsai:** Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018; **61**: 1923-1934.
 46. **Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK és mtsai:** Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; **41**: 1801-1808.
 47. **Sattar N, Fitchett D, Hantel S és mtsai:** Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Diabetologia* 2018; **61**: 2155-2163.
 48. **Leiter LA, Forst T, Polidori D és mtsai:** Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016; **42**: 25-32.
 49. Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C és mtsai: Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep* 2018; **8**: 2362.
 50. **Barnett AH, Leslie D, Watkins PJ:** Can insulin-treated diabetics be given beta-adrenergic blocking drugs? *Br Med J* 1980; **280**: 976-978.

Levelezési cím: Dr. Földi Ildikó
 Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet B épület, Gasztroenterológiai Nem Önálló Tanszék
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 telefonszám: +36 (30) 548-5820
 e-mail: foldi.ildiko@med.unideb.hu

A GYOMORSAVGÁTÁS TÖRTÉNETÉNEK MÉRFÖLDKÖVEI

Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Barabás Loránd⁽²⁾, Dr. Bakucz Tamás⁽¹⁾, Dr. Pálinkás Dániel⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽³⁾

(1) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A savfüggő kórképek kezelésében elért látványos fejlődés a farmakológia, az alap- és a klinikai kutatás együttműködésének eredménye. A protonpumpagátló (PPI)szerek bevezetése alapvetően megváltoztatta a felső tápcsatornai betegségek kezelését. A PPIszerek a savszekréciógátlás „arany standardját” jelentik. A káliumkompetitív savblokkoló szerek (savpumpa-antagonisták) még intenzívebb savszekréció-gátlásra képesek. A szerzők a PPI-kezelés egyértelmű javallatait és biztonságosságát is áttekintik.

Kulcsszavak: gyomorsavgátlás, H₂-receptor-gátló, protonpumpagátló, káliumkompetitív savblokkoló, biztonságosság

Dr. Herszényi L, Dr. Barabás L, Dr. Bakucz T, Dr. Pálinkás D, Dr. Tulassay Z: MILESTONES IN THE HISTORY OF GASTRIC ACID SUPPRESSIVE THERAPY

Summary: *The spectacular advances in the treatment of acid related disorders represent a synthesis of the contributions of several pharmacologists, basic scientists and clinical physicians. The introduction of proton pump inhibitors (PPIs) in clinical practice has significantly changed the medical management of upper gastrointestinal disorders. PPIs represent the „gold-standard” of gastric acid suppression. Potassium channel acid blocking drugs (P-CABs) can further provide a more profound gastric acid secretion inhibition. We also review the clear-cut indications and safety profile of PPI use.*

Keywords: *gastric acid suppression, H₂-receptor blocker, proton pump inhibitor, potassium-competitive acid blocker, safety*

Magy Belorv Arch 2020; 73: 78–83.

A gyomor működését és a gyomornedv szekrécióját évszázadokon keresztül rejtély övezte. A gyomornedv eredete hosszú időn át tudományos viták keretében volt (*I. táblázat*). Paracelsus (1493–1541) már észlelte, hogy a gyomornedv savat tartalmazhat, de a sav eredetére nem talált egyértelmű választ. Úgy gondolta, hogy a gyomorban található sav az elfogyasztott savas gyógyvízből származik, amelyet „éhes savnak” nevezett el („hungry acid”).^{1,2} A páviai egyetem professzora, Lazzaro Spallanzini (1729–1799), elsőként ismerte fel a nyál és a gyomornedv emésztő hatását. A gyomornedv savtartalmának eredetét végül 1823-ban William Prout fejtette meg. Igazolta a sósav jelenlétét a gyomornedvben, elsőként határozta meg a gyomorban lévő teljes és szabad sósav mennyiségét, és egyértelművé tette, hogy a gyomornedvben lévő savat a gyomor termeli.^{3,4} A gyomorműködés tudományos vizsgálata a 19. században is folytatódott. Purkinje és Golgi igazolták, hogy a gyomorsav a gyomornyálkahártya mirigyállományából származik. A nervus vagus gyomorszekrécióban betöltött szerepét a 20. század első felében Pavlov igazolta (ún. „nervizmus” elmélet). Ezt kö-

vetően, a 20. század közepén Popielski és Code megalkotta a gyomorsav szekréciójának hisztamin által mediált elméletét. A gyomorszekréció összetett voltának megállapításához Schwann munkássága is hozzájárult, aki 1836-ban felfedezte a „pepszin” elnevezésű vízdékony tényezőt. Arra a következtetésre jutott, hogy a gyomorsav és a pepszin egyaránt az emésztés nélkülözhetetlen tényezői. A gyomorsavnak a nyálkahártya károsodásában játszott szerepét Schwarz 1910-ből származó elhíresült mondása foglalja össze („nincs fekély sav nélkül”, „no acid no ulcer”). Az 1970-es években Vane tisztázta, hogy a gyomornyálkahártya védelmének legfontosabb tényezői a prosztaglandinok.^{5,6} A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzésnek a fekélybetegség kialakulásában játszott döntő kóroki szerepét Barry Marshall és Robin Warren (1984) igazolta, forradalmi megállapításukért Nobel-díjban részesültek. Felismerésük paradigmaváltást jelentett, hiszen addig a fekélybetegség kialakulását kizárólag endogén tényezőkkel magyarázták. Ennek megfelelően a korábban fontosnak ítélt pszichoszociális tényezők, valamint Selye János stresszelmélete is háttérbe szorultak.⁷

1. táblázat. A savgátlás történetének mérföldkövein

- Paracelsus (1493–1541): a gyomorban található sav az elfogyasztott savas gyógyvízből származik („éhes sav”, „hungry acid”)
- Lazzaro Spallanzini (1729–1799): a nyál és a gyomornedv emésztő hatásának felismerése
- William Prout (1823): elsőként határozta meg a gyomorban lévő sósav mennyiségét
- Schwann (1836): a „pepszin” felfedezése
- Purkinje és Golgi (19. század): igazolták, hogy a gyomorsav a gyomor nyálkahártya mirigyállományából származik
- Pavlov (20. század első fele): a nervus vagus gyomorszekrécióban betöltött szerepének igazolása
- Schwarz (1910): „nincs fekély sav nélkül” („no acid no ulcer”)
- Popielski és Code (20. század közepe): a gyomorszekréció hisztamin által mediált elméletének megalkotása
- Selye János (1936): a stresszelmélet megalkotása („nincs fekély stressz nélkül”)
- James Black (1970): a hisztamin- (H_2 -) receptor szerepének felismerése és a H_2 -receptor-antagonista szerek bevezetése
- Ganser, Forte és Sachs (1970-es évek vége): a parietalis sejtekben elhelyezkedő protonpumpa felfedezése
- Barry Marshall és Robin Warren (1984): a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzésnek a fekélybetegség kialakulásában játszott döntő kóroki szerepének igazolása
- 1989: az első protonpumpagátló (omeprazol) piaci bevezetése
- 2015: az első K^+ -kompetitív savblokkoló (vonoprazan) törzskönyvezése Japánban

A *H. pylori* elsődleges kóroki szerepének tisztázása forradalmasította a fekélyképződéssel kapcsolatos addigi ismereteinket és lehetővé tette a betegség akár végleges gyógyítását.^{8,9} Évtizedekig a savközömbösítő antacidák, az antikolinerg szerek, a gasztrinantagonisták és a prosztaglandinok képezték a fekélybetegség kezelésének alapját, azonban hatékonyságuk nem bizonyult megfelelőnek, ezzel szemben aránytalanul gyakori volt a mellékhatások előfordulása.¹⁰

H_2 -receptor-antagonisták

A hisztamin- (H_2 -) receptor szerepének felismerése (James Black, 1970) és a hatékony H_2 -receptor-antagonista (H2RA) szerek bevezetése mérföldkövet jelentett a savfüggő kórképek kezelésében. A H2RA szerek a bazális és az étkezés által stimulált savszekréció gátlása révén napi kétszeri adagolás során az intragastricus vegyhatást akár 10 órán keresztül 3-as pH fölött képesek tartani. A H2RA szerek szelektíven gátolják a H_2 -receptort, nem befolyásolják a H_1 -receptort, ráadásul nem antikolinerg szerek, így elkerülhetővé vált számos mellékhatás. A H2RA szerek által elérhető savszekréció-gátlás elősegíti a nyombélfekély és az enyhébb erozív refluxoesophagitis (GERD) gyógyulását, jól alkalmazhatók a GERD leépítő („step-down”) stratégia részeként vagy az ún. igény szerinti („on-demand”) kezelés során, ráadásul az esti órákban bevett H2RA az

ún. éjszakai savátörés (nocturnal acid breakthrough) kivédésében is hasznos lehet. Kiderült azonban, hogy a H2RA szerek által elért savgátlás rendszerint nem elégséges a még erősebb savszekréció-gátlást igénylő kórképek kezeléséhez (pl. súlyos GERD, Barrett-nyelőcső, nem szteroid gyulladásgátló szerekkel szembeni gyomorvédelem, felső tápcsatornai vérzés).^{11–13}

Protonpumpagátlók

Az 1970-es évek végén a parietalis sejtekben elhelyezkedő protonpumpa felfedezése (Ganser, Forte és Sachs) és annak felismerése, hogy a savszekréció végső lépcsője a protonpumpa (H^+K^+ -ATP-áz enzim), lehetővé tette az 1980-as években a protonpumpagátló (PPI) szerek megalkotását, amelyek az enzim közvetlen gátlása révén a savszekréció rendkívül hatékony és tartós gátlását eredményezik.^{14–16} A PPI szerek bevezetése forradalmasította a savfüggő kórképek kezelését és a savszekréció gátlása terén a terápia „arany standardját” képezik. Napi egyszeri PPI dózis a 3 feletti intragastricus pH-értéket kb. 17 órán keresztül, az 5 feletti pH-értéket kb. 9 órán keresztül képes fenntartani. Emelt adag vagy folyamatos parenterális adagolás során még jelentősebb pH-emelkedés érhető el.^{17,18} Az összes rendelkezésre álló PPI hatásmechanizmusa alapvetően azonos, mindegyik PPI szer klinikailag rendkívül hatékony. A farmakokinetika és farmakodinámia terén van közöttük bizonyos különbség, az eltérések gyakorlati jelentősége nem egyértelmű. A klinikai gyakorlatban azonban az esetleges gyógyszer-interakciókat figyelembe kell venni. A legtöbb gyógyszer-interakciót a legrégebbi molekulával, az omeprazollal hozták összefüggésbe, míg e téren a legelőnyösebb tulajdonságokkal a pantoprazol rendelkezik.^{19,20}

Egyértelműen igazolódott, hogy a savszekréció gátlásának mértéke, erőssége és időtartama szoros összefüggést mutat a savfüggő kórképek gyógyulásával.²¹ Számos metaanalízis eredménye arra utal, hogy a peptikus fekély betegség, a súlyos GERD, a Zollinger–Ellison-szindróma vagy a felső tápcsatornai vérzés kezelésében a PPI szerek hatékonyabbak, mint a H2RA-k.^{22–25} Igazolódott, hogy a nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) és az aszpirin (ASA) által előidézett nyálkahártya-károsodásban a savnak szintén fontos szerepe van. A PPI szerek hatékonyan kivédik és gyógyítják az NSAID- és ASA-asszociált gastroduodenalis nyálkahártya-sérüléseket.^{26,27} A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés eradikációja során a PPI szerek által kiváltott jelentős intragastricus pH-emelkedés fokozza az antibiotikumok antimikrobiális és baktericid hatását. Ezért a *H. pylori* fertőzés standard eradikációs kezelése a PPI-alapú antibiotikum-kombináció.²⁸

A PPI-kezelés helyes stratégiája

A szakszerű javallattal, megfelelő adagban és időtartamig alkalmazott PPI biztonságos, hatékony kezelés. A

PPI-kezelés bevezetése előtt minden esetben tisztázandó, hogy megfelelő javallattal történik-e a kezelés. A rövid és hosszú távú PPI-kezelés megalapozott klinikai javallatait a 2. táblázat foglalja össze.^{29–33} A PPI-kezelés helytelen, indokolatlan és bizonytalan javallatait a 3. táblázat tartalmazza.

2. táblázat. A protonpumpagátló (PPI-) kezelés megalapozott klinikai javallatai

Rövid távú (4–12 hetes) PPI-kezelés

- Erozív nyelőcsőreflux betegség (GERD, Los Angeles A és B stádium)
- *H. pylori* fertőzés eradiciós kezelése
- Funkcionális dyspepsia
- Peptikus fekélyek gyógyítása
- NSAID-asszociált peptikus fekélyek gyógyítása
- Heveny felső tápcsatornai vérzések kiegészítő kezelése

Hosszú távú PPI-kezelés

- Barrett-nyelőcső kezelése, kemoprofilaxisa
- Súlyos erozív nyelőcsőreflux betegség (GERD, Los Angeles C és D stádium) gyógyítása és fenntartó kezelése
- PPI-kezelésre reagáló (PPI-responsive) eosinophil oesophagitis
- NSAID- és aszpirinasszociált fekélyek, eróziók kezelése, megelőzése
- Idiopathiás (*Helicobacter pylori* és NSAID/aszpirin negatív) fekélyek kezelése
- Zollinger–Ellison-szindróma kezelése
- Thrombocytáaggregáció-gátló kezelés (jelentős emésztőszervi kockázat esetén)

A hosszú távú PPI-kezelés esetén időről időre mérlegelnünk kell az alábbiakat: valóban szükség van-e a tartós, hosszú távú PPI-kezelésre; csökkenthető-e a PPI adagja; helyesen alkalmazzuk-e a leépítő („step-

3. táblázat. A protonpumpagátló (PPI-) kezelés helytelen és indokolatlan alkalmazása

- Kortikoszteroidkezelés (indokolatlan gyomorvédelem)
- Cirrhosis, hipertenzív gastropathia
- Akut pancreatitis
- Krónikus pancreatitis (standard dózisú PPI-kezelés csak enzimpótlásra refrakter steatorrhea esetén indokolt)
- Stresszfekély-profilaxis (fekélyképződés vagy emésztőszervi vérzés szempontjából kis kockázatú betegekben)

down”) kezelést; áttérhetünk-e az intermittáló vagy az szerű („on-demand”) terápiára; elégséges-e a PPI-kezelésnél enyhébb savgátlás; megfelelően tájékoztattuk-e a beteget a tartós PPI-kezelés előnyeiről, esetleges kockázatairól.

A PPI-kezelés biztonságossága

A hosszú távú, rendszerint nem megfelelő javallattal és indokolatlanul nagy adagban történő PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült néhány mellékhatás lehetősége.^{29, 31–36} Az indokolatlanul hosszú ideig alkalmazott PPI-kezelés különösen idős betegekben jelenthet gondot, akikben társbetegségekkel és a gyógyszer-interakciók nagyobb kockázatával is számolni kell. A tartós PPI-kezeléssel összefüggésben felmerült lehetséges mellékhatásokat és azok klinikai jelentőségét a 4. táblázat foglalja össze. Hangsúlyozandó, hogy a felvetett legtöbb mellékhatás esetében az összefüggés nem egyértelmű, az adatok rendszerint retrospektív, obszervációs, epidemiológiai vagy kis esetszámú, kontroll csoport nélküli tanulmányokból származnak, tudományos megalapozottságuk nem megfelelő.

4. táblázat. A protonpumpagátló (PPI) szerek lehetséges mellékhatásai és azok klinikai jelentősége

PPI-mellékhatások	Összefüggés erőssége	Klinikai jelentőség
Enteralis fertőzés CDI	Közepes (OR >2)	Idős, hospitalizált betegekben, egyéb kockázati tényezők fennállásakor a PPI-kezelés leállítása mérlegelendő
Mikroszkópos colitis	Enyhe kockázatonövekedés	PPI-kezelés folytatható*
Törések-osteoporosis	Gyenge összefüggés (OR <2)	PPI-kezelés folytatható*
Szív-érrendszeri események	Nem egyértelmű	PPI-kezelés folytatható*
Veseszövődmény	Nem egyértelmű	PPI-kezelés folytatható*
Hypomagnesiaemia	Nem egyértelmű	Súlyos hypomagnesiaemia esetén a PPI leállítandó
Malabsorptio	Gyenge összefüggés (OR <2)	Rutin szűrés nem szükséges
Pneumonia	Gyenge összefüggés (OR <2)	PPI-kezelés folytatható*
Gyomor carcinoid	Ismeretlen	PPI-kezelés folytatható*
Hepaticus encephalopathia	Nem egyértelmű	Megfelelő javallat hiányában a PPI-kezelés kerüendő
Spontán bakteriális peritonitis	Nem egyértelmű	Megfelelő javallat hiányában a PPI-kezelés kerüendő

CDI: Clostridium difficile infekció; OR: Odds ratio, esélyhányados

*: megfelelő javallat esetén a PPI-kezelés folytatható

Egy friss nemzetközi, multicentrikus, prospektív, kettős vak, randomizált vizsgálat, amelyben 33 országból 550 vizsgálati centrum vett részt (COMPASS vizsgálat), a bevont 17 598 beteg esetében a hosszú távon PPI-vel (40 mg pantoprazollal) kezelt csoportban (betegek száma: n = 8791) a szív-érrendszeri és a nem kardiovaszkuláris mellékhatások aránya megegyezett a placebo csoporttal (betegek száma: n = 8807). A hároméves folyamatos PPI-kezelés során csupán az enterális fertőzések aránya volt valamivel magasabb (1,4%) (a placebo csoportban ez az arány 1,0%-nak bizonyult, esélyhányados, odds ratio 1,33, p = 0,04). A *Clostridium difficile* (*C. difficile*) előfordulását külön vizsgálták, e téren nem volt különbség a két csoport között. A vizsgálatban atheroscleroticus eredetű szív-érrendszeri betegségben szenvedő betegek rivaroxaban és kis dózisu ASA vagy kis dózisu ASA kezelésben részesültek. A pantoprazollal kezelt csoportban szignifikánsan, csaknem 50%-kal kevesebb gastroduodenalis vérzés fordult elő, mint a placebóval kezelt csoportban (kockázati arány, hazard ratio, 0,52, 95% CI: 0,28–0,94, p = 0,03). Ez a nagy esetszámú, prospektív vizsgálat is megnyugtatóan igazolta a PPI-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát.³⁵

Mindent megoldott a PPI-kezelés?

Jóllehet a PPI tekintendő a savfüggő kórképek kezelésének „arany standardjának”, a gyógyszercsoport farmakológiai jellegzetességéből adódóan bizonyos korlátokkal is számolni kell, mint pl. a nem azonnali kezdeti hatás, a savszekréció nem teljes mértékű gátlása, valamint a maximális hatás eléréséhez szükséges étkezés előtti gyógyszerbevétel. A klinikai gyakorlatban ezeken kívül ismert a PPI-kezelésre nem megfelelően reagáló GERD nehezen megoldható problémája (ún. PPI-refrakter GERD alcsoport), a még hatékonyabb gyomorvédelem igénye, az „on-demand” kezelés során a kezdeti azonnali hatás hiánya, vagy akár az ún. éjszakai savátörés (nocturnal acid breakthrough) jelenségének kérdése. Újabban az sikertelen *H. pylori* eradikációs kezelésekre egyre növekvő aránya miatt felmerült a még gyorsabb és intenzívebb savgátlás szükségessége is.^{37, 38}

Savpumpa-antagonisták

A savpumpa-antagonisták, más néven K⁺-kompetitív savblokkoló szerek (K⁺-competitive acid blockers, P-CAB) közvetlenül a H⁺-K⁺-ATP-áz enzimen fejtik ki hatásukat. Alkalmazásuk során a parietalis sejt savterében szuperkoncentrációban vannak jelen, már az első dózist követően teljes mértékű és elhúzódó a hatásuk, valamint a gyors hatás független az étkezéstől. A PPI és a P-CAB hatásmechanizmusa közötti különbségeket az 5. táblázat foglalja össze. Az első K⁺-kompetitív savblokkolót (vonoprazan, Takecab®) 2015 februárjában törzskönyvezték Japánban. A szer Európában tör-

5. táblázat. A protonpumpagátló (PPI) és a savpumpa-antagonista (P-CAB) szerek hatásmechanizmusa közötti különbségek

PPI	P-CAB
Aktív szulfenamiddá történő transzformációt igényel	Közvetlenül a protonpumpán hat (K ⁺ -H ⁺ -ATP-áz)
Kisebb koncentráció a parietalis sejtben (1000-szer nagyobb, mint a plazmában)	Szuperkoncentráció a parietalis sejtben (100 000-szer nagyobb, mint a plazmában)
Irreverzibilis kötődés a K ⁺ -H ⁺ -ATP-áz enzimhez	Reverzibilis kötődés a K ⁺ -H ⁺ -ATP-áz enzimhez
Ismételt dózist követő maximális hatás	Első dózist követő azonnali maximális hatás
Étkezéstől függő savgátló hatás	Étkezéstől független savgátló hatás
Nem teljes savgátlás	Teljes, elhúzódó savgátlás
PPI: protonpumpagátló; P-CAB: savpumpa-antagonista, K ⁺ -kompetitív savblokkoló (K ⁺ -competitive acid blocker)	

ténő törzskönyvezésére még nem került sor. Felmerült, hogy az igen erős, tartós savgátlásnak kedvező hatása lehet a súlyos GERD, a Barrett-nyelőcső kezelésében, az NSAID-ASA kezelés során a valóban nagy kockázatú betegek gyomorvédelmében, vagy akár a *H. pylori* fertőzés eradikációjában, végül a gyors hatáskezdést az „on-demand” kezelés során is előnyös lehet. A rendkívül erős, gyors és tartós új típusú savszekréció-gátló szer alkalmazási köre és biztonságossága még nem egyértelmű.^{39–48}

Irodalom

- Modlin IM:** From Prout to the proton pump – a history of the science of gastric acid secretion and the surgery of peptic ulcer. Surg Gynecol Obstet 1990; **170**: 81-96.
- Kousoulis AA, Tsucalás G, Armenis I és mtsai:** From the „hungry acid” to pepsinogen: a journey through time in quest for the stomach’s secretion. Ann Gastroenterol 2012; **25**: 119-122.
- Modlin IM, Sachs G:** Acid related disease – Biology and Treatment. Schnetztor-Verlag GmH Konstanz, Milano, 1998.
- Prout W:** On the nature of acid saline matters usually existing in the stomachs of animals. Philos Trans R Soc Lond 1824; **1**: 45-49.
- Banic M, Malfertheiner P, Babic Z és mtsai:** Historical impact to drive research in peptic ulcer disease. Dig Dis 2011; **29**: 444-453.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T és mtsai:** From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievement in gastroenterology during last century. J Physiol Pharmacol 2005; **56**: 507-530.
- Herszényi L, Juhász M, Mihály E és mtsai:** Peptic ulcer and stress. Orv Hetil 2015; **156**: 1426-1429.
- Gaynor EC, Szymanski CM:** The 30th anniversary of Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms workshops-

- what have we learned in three decades? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 20. doi: 10.3389/fcimb.2012.00020.
9. **Graham DY:** History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5191-5204.
 10. **Herszényi L, Bakucz T, Barabás L és mtsa:** Pharmacological approach to gastric acid suppression: past, present, and future. *Dig Dis* 2020; 38: 104-111.
 11. **Huang JQ, Hunt RH:** Pharmacological and pharmacodynamics essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practicing physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 355-370.
 12. **Shim YK, Kim N:** The effect of H₂ receptor antagonist in acid inhibition and its clinical efficacy. *Korean J Gastroenterol* 2017; 70: 4-12.
 13. **Tutuian R, Katz PO, Castell DO:** Nocturnal acid breakthrough: pH, drugs and bugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 441-443.
 14. **Hersey SJ, Sachs G:** Gastric acid secretion. *Physiol Rev* 1995; 75: 155-189.
 15. **Sachs G, Shin JM, Briving C és mtsai:** The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277-305.
 16. **Aihara T, Nakamura E, Amagase K és mtsai:** Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 109-127.
 17. **Garnett WR:** History of acid suppression: focus on the hospital setting. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 56S-60S.
 18. **Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F:** Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006; 24: 11-46.
 19. **Herszényi L, Tulassay Z:** Comparative study of proton pump inhibitors. *Orv Hetil* 2001; 142: 1953-1961.
 20. **Hagymási K, Müllner K, Herszényi L és mtsa:** Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 873-888.
 21. **Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH:** Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990; 99: 345-51.
 22. **Salas M, Ward A, Caro J:** Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol*. 2002; 2: 17.
 23. **van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA és mtsa:** Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4: CD002095.
 24. **Jiang M, Chen P, Gao Q:** Systematic Review and Net-Work Meta-Analysis of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Interventions. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39: 2477-2491.
 25. **Zhang YS, Li Q, He BS és mtsai:** Proton pump inhibitors therapy vs H₂ receptor antagonists therapy for upper gastrointestinal bleeding after endoscopy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6341-6351.
 26. **Rostom A, Dube C, Wells G és mtsai:** Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 4: CD002296.
 27. **Scally B, Emberson JR, Spata E és mtsai:** Effects of gastro-protectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 231-241.
 28. **Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA és mtsai; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel:** Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66: 6-30.
 29. **Scarpignato C, Gatta L, Zullo A és mtsa; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners:** Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016; 14: 179.
 30. **Yadlapati R, Kahrilas PJ:** When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med* 2017; 15: 36.
 31. **Freedberg DE, Kim LS, Yang YX:** The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706-715.
 32. **Herszényi L, András P, Bakucz T és mtsa:** Protonpumpagátók: a hatékony savszekréciógátlás előnyei és lehetséges mellékhatásai. *Magyar Belorvosi Archívum* 2017; 70: 88-91.
 33. **Herszényi L:** A protonpumpagátló „overuse” és a „step-down” terápia kivitelezésének szempontjai a mindennapi gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2018; 23: 1-6.
 34. **Herszényi L, Bakucz T, Weissenberger O és mtsai:** Safety of long-term proton pump inhibitor therapy. *CEU J Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 36-40.
 35. **Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J és mtsai:** Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682-691.
 36. **Corley DA:** Safety and complications of long-term proton pump inhibitor therapy: getting closer to the truth. *Gastroenterology* 2019; 157: 604-607.
 37. **Strand DS, Kim D, Peura DA:** 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver*. 2017; 11: 27-37.
 38. **Scarpignato C, Hunt RH:** Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 677-684.
 39. **Garnock-Jones KP:** Vonoprazan: first global approval. *Drugs*. 2015; 75: 439-443.
 40. **Echizen H:** The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 409-418.
 41. **Hunt RH, Scarpignato C:** Potent acid suppression with PPIs and P-CABs: What's new? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018; 16:570-590.
 42. **Scarpignato C, Hunt RH:** The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2019 Apr 30. doi: 10.1097/MOG.0000000000000543. [Epub ahead of print].
 43. **Xiao Y, Zhang S, Dai N és mtsai:** Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety

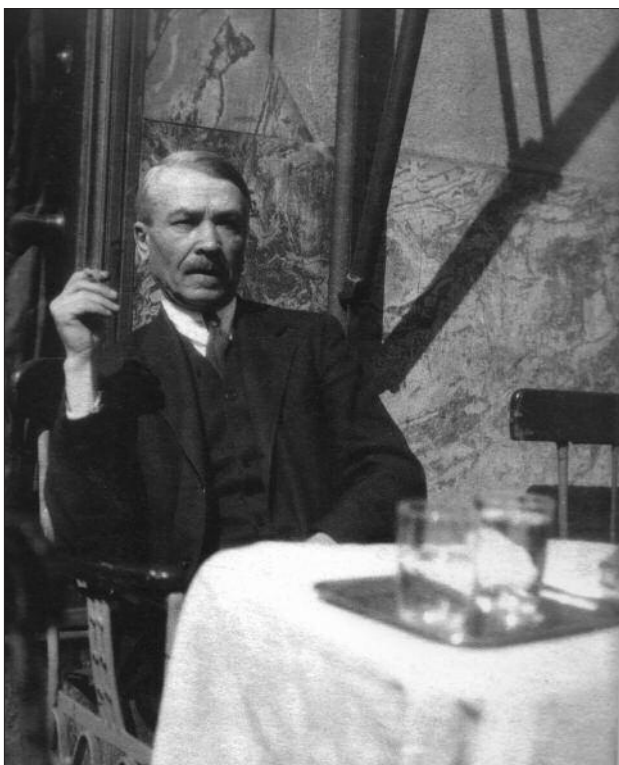
- of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut* 2019 Aug 13. pii: gutjnl-2019-318365. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318365. [Epub ahead of print].
44. **Miwa H, Igarashi A, Teng L és mtsai:** Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2019; **54**: 718-729.
45. **Kawai T, Oda K, Funao N és mtsai:** Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018; **67**: 1033-1041.
46. **Mizokami Y, Oda K, Funao N és mtsai:** Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018; **67**: 1042-1051.
47. **Li M, Oshima T, Horikawa T és mtsai:** Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2018; **23**: e12495. doi: 10.1111/hel.12495. Epub.
48. **Jung YS, Kim EH, Park CH:** Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 106-114.

Levelezési cím: Dr. Herszényi László
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
e-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

A MAGYARSÁG TIPIKUS MEGTESTESÍTŐJE: NAGY ISTVÁN FESTŐMŰVÉSZ

Mészáros Ákos

Munkácsy Mihály: Krisztus Pilátus előtt; Rembrandt: Éjjeli őrjárat; Egry József: Aranykapu – hogy csak néhány nagy festőművész fő művét említsük. Ezek a képek a mai szóhasználatnál élve emblematisz alkotások: minden művészszerető pontosan tudhatja, mit ábrázolnak. Fő művek a javából, nemcsak igényes kivitelük, a megfestés módja, az ecsetkezelés és a témájuk miatt, hanem a méretüknel fogva is, hiszen ezek a vásznak nagyok, szélességük eléri akár a nyolc-kilenc métert.



Nagy István az 1930-as években

Van azonban egy kevésbé ismert magyar festő, Nagy István, akiről keveset hallunk. Talán azért, mert a már régi letűnt paraszti világot ábrázolja a XIX. és a XX. század fordulóján. Képeinek témáit az erdélyi havasok komor rengetegében találta meg, vagy éppen az Alföldön, Baja környékén, ahol utolsó éveiben a családjával élt. Vásznai átlagos méretűek, a legtöbbször nemigen haladják meg az egyméteres szélességet.

Fő műve sem nagyon van, ha a régebbi művészettörténeti könyvekben keressük a nevét, általában az édesanyjáról készített egyik szénrajzával találkozhatunk, ezt reprodukálták a leggyakrabban. Nagy István alkotásainak értéke nem is méretükben rejlik, hanem az emberi lélek mélységeinek ábrázolásában. Pasztell- és szénrajzain a szülőföld, a táj formálja kökeménnyé a hegyi embert vagy a végtelen síkságokhoz szokott alföldi subás parasztot. Az imént híres festők fő műveiről tettünk említést. Nagy István Sárgakendős kislány



Sárgakendős kislány

című, 1906-ban készített, kisebb méretű képében minden benne van, ami az ábrázoló művészet, a festészet lényege. Bármilyen meglepő, ezt a gyermekportét nevezhetnénk akár a mester fő művének is. Nagy István,

akárcsak Rippl-Rónai József és Poll Hugó, a pasztellkréta virtuóz mestere volt. A képen szereplő kislány hatalmas, sárga kendőt visel. Tágra nyílt, nagy, sötét szemek néznek ránk az elképesztően sokszínű alkotásról. Megfigyelhetjük, hogyan áll össze kerek egészszé az arckép a krétavonalak és a foltok nyomán. Ha közelről nézzük, láthatunk itt sárgát, kéket, sok zöldet, feketét, sőt lilás tónusokat is. A kedves, bájos gyermekarc, amelyet rikítóan sárga kendő ölel körbe, felmagasztosul, tisztaságot, őszinteséget sugall. Időnként még manapság is hallhatjuk: a vidéki ember, az más; és valóban így van, Nagy István portréi is ezt mutatják.

A festő az erdélyi Csikmindszenten született, 1873-ban. A csíkszeredai gazdasági népiskolába, majd a kolozsvári állami tanítóképzőbe járt. Édesapját már tizenöt évesen elvesztette, ettől kezdve édesanyja volt a legfontosabb támasza.

Két évig tanítóskodott a Kalocsához közeli alföldi Homokmégyen, azután Keleti Gusztáv biztatására 1894-ben beiratkozott a pesti Mintarajziskolába.

1897 novemberétől közel két éven át a müncheni Királyi Képzőművészeti Akadémián tanult, 1902 ősze-

től a következő év nyaráig Rómában tanulmányozta a reneszánsz művészetet.

Hazatérése után 1903 és 1910 között beköborolta egész Magyarországot, sokat dolgozott az Alföldön, elsősorban Makón és környékén, a Bakonyban, a Balaton körül, valamint szűkebb hazájában, Erdélyben. Többször megfordult Gyergyószentmiklóson, akkor épült be a festészetébe a gyergyói hegyvidék jellegzetes tája, a Békás-szoros és a Gyilkos-tó környéke. Az I. világháború idején a 24. székely gyalogezred népfelkelőjeként egy festőcsoportba került, ahol a parancsnok által meghatározott harctéri jeleneteket kellett megörökíteni. Legfontosabb művei azonban nem a háborút, hanem annak elszenvédőit ábrázolják: az egyszerű katonákról rajzolt arcképei a magyar portréfestészet legjelentősebb darabjai közé tartoznak.

A pasztell és a szén könnyen kezelhető, ezért gyors munkához kiváló eszköz. Nyilván Nagy István is ezért használta legtöbbször ezeket a porózus anyagokat. A katonákról készített képei afféle gyorsvázlatok, mégis befejezettek hatnak. Egyszerű parasztyerekből verbuválódott hadsereg katonái harcoltak a frontokon a



Kápolna



Napraforgók kék háttér előtt



Pusztá



Domboldal



Erdélyi falurészlet

nagyhatalmak érdekeiért. Kemény vonásaik, kackiás bajusuk a rémes körülmények ellenére is tartást és büszkeséget sugall. Azt mondják, a festő marokra fogta a szemet, illetve olykor karvastagságú szénrel dolgozott. Ki tudja, valóban így volt-e? Nagy István tanult ember volt, korának legjobb akadémiáira járt, és jól bánt a festői eszközökkel. Szénrajzai kétségtelenül hihetetlen erőt sugároznak, keze határozottan mozgott a papíron. Tónusai mélyfeketék, kevés szürke árnyalatot használ. Törlésnek, javításnak nyoma sincs az alkotásain. Sok időt töltött a szabadban, erdőkben és az alföldi végtelen mezőkön. A táj, az időjárás hamar megváltozhat, ezért gyorsan kellett dolgoznia. Aki festett már szabadban, az tudja, nem csak a hangulat változik, a kiszemelt modell is elmozdul: előbb-utóbb odébb akar állni, legyen az kucsmás parasztember vagy juhaira viházó pásztor.

Nagy István a korszak mélyen érző, kereső-kutató vándorkrónikása volt. A 20-as években hol Kolozsváron, hol Budapesten élt, de a legtöbb képét vándorlása során festette. Egész életében jellemző volt rá, hogy hosszú, akár több száz kilométeres útjait is gyalogszerrel vagy szamaras kordéval tette meg. Sosem volt mű-

terme, de még saját háza, lakása sem. Mindig másoknál, családtagoknál, barátoknál és mecénásoknál húzta meg magát, képeit pedig a természetben, vándorlása során készítette. Művein látszik az elementáris élmény, melynek nyomán alkotásai megszülettek. Akárcsak Mednyánszky, ő sem sajnálta az időt és az energiát, folyton kereste a témát, a motívumot, a számára megfelelő modellt.

A 30-as években Erdély számos városában és Budapesten is több alkalommal kiállította műveit. 1929 novemberében elhagyta szülőföldjét, és feleségével, Umstadt Máriával, az asszony édesanyjához költöztek Sajkásszentivánra, ahol közel két esztendőt töltöttek. Egy rövid budapesti epizód után fél évre a Duna menti Hartán, majd Bácsalmáson telepedett le az akkor már háromtagú család.

1933 őszén érkeztek Bajára, Nagy István vándorlásainak utolsó állomására. Egy ismerősük egyetlen szobás lakrészében húzhatták meg magukat. Élete vége felé a festőnek már szerény elismerésben is része volt. Lassan kezdték fölfedezni alkotásait. Barcsay Jenő mindig nagyra becsülte a székely mester műveit. Hívei közé tartozott még Perlmutter Izsák, Tornyai János,



Lovak a Balaton partján



Napvirágos csendélet

Farkas István. Nagy István 1937. február 17-én, hatvanöt éves korában halt meg a bajai kórházban.

Művészetét leginkább a következő sorok jellemzik: „Bár mindig a látható valóságból indul ki, a látvány radikális átírása és átlelkesítése révén mégis ikonszerű műveket hozott létre, amelyek az archetípus nyelvén szólalnak meg. Ezért sokszor olyanok a képei, mint a gyermekrajzok vagy a primitív törzsi művészet távoli, mégis ismerősnek ható emlékei. Művészete a mesék világát idézi. Finoman leüt egy billentyűt, és aki jól figyel, az egész lényével beleremeg. Az ábrázolt motívumok az ő képein messze túlmutatnak önmagukon. A fák, az állatok, a hegyes sorsszimbólumok, emberi drámák, létállapotok, karaktervonások hordozói. A portréi többek, mint emberek arcképei: az egyedi és az általános között „billegve” jelenítik meg a lélek legbelső vi-

lágát, a közösséget összetartó kollektív tapasztalatot.” (Kieselback Galéria, 2019).

A kortársak így emlékeztek a művészre: Fantasztikus. Ragyogó. Egyenes járású, öntudatos, magabiztos – igazi dacos magyar. A magyarság legtipikusabb megtestesítőjeként ismertem meg. Akiben a magyarságnak minden erénye és hibája együtt volt. Egy másik emlékező ezt írta: Milyen volt Nagy István, az ember? Zömök, középtermetű, csontos tatárkoponya, benn ülő, mély lobogású, fekete szemek, sápadt, borostás arc. Ne szépítsük, úgy nézett ki, mint egy havasi székely paraszt.

Másodközlés a Szerző és a Kiadó engedélyével. Megjelent a Mértékadó 2019. szeptember 9-i számában.

SÉTA EGER BELVÁROSÁBAN

Dr. Krutsay Miklós

Eger a műemlékek, a borok és a kisvendéglők városa. A nagy területen fekvő megyeszékhely történelmi városközpontja gyalog könnyen bejárható, eltévedni sem lehet benne, mert a templomtornyok útbaigazítanak.

Az autóbusz-pályaudvar közvetlen közelében, az Eszterházy Károly téren áll a Szt. Mihály arkangyal és Szt. János apostol tiszteletére szentelt érseki *főszékes-egyház* (1. ábra). (Az egri püspökség 1804-ben emelkedett érseki rangra.) Hild József neoklasszikus stílusú

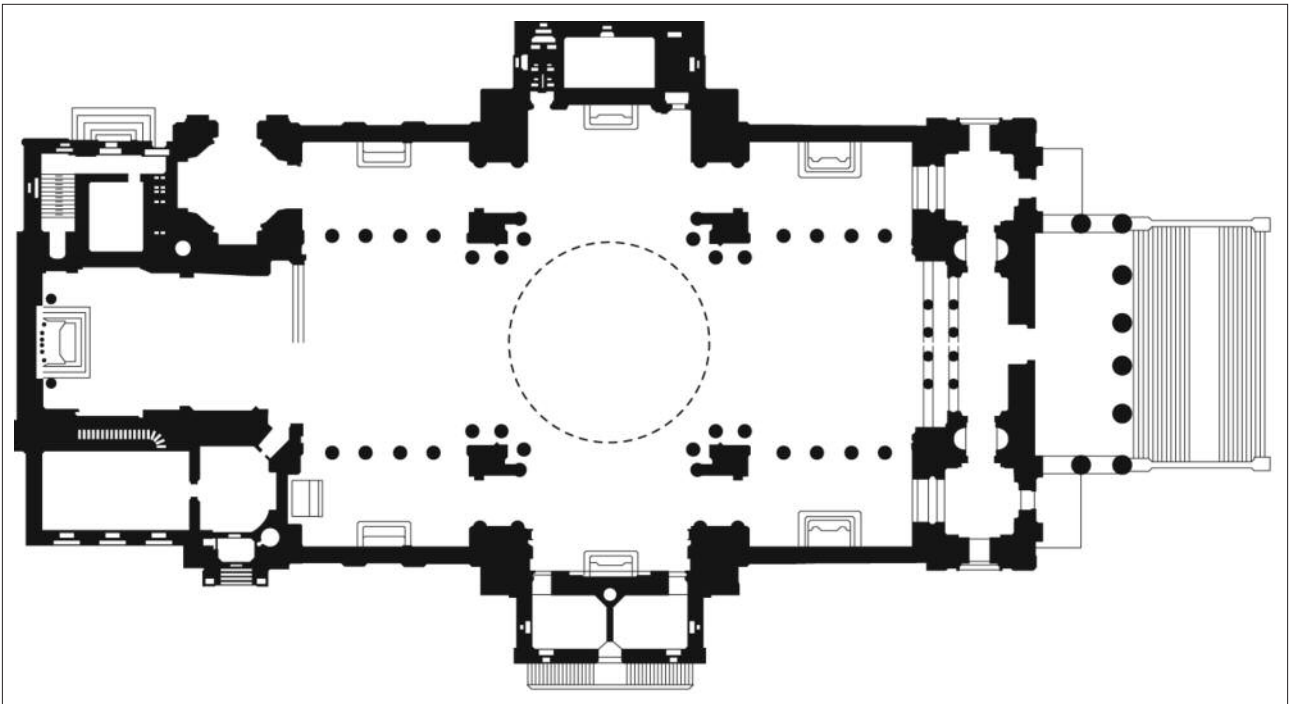
műve (1837) 93 m hosszúságával az ország második legnagyobb temploma. A homlokzattól eltekintve nem nyújt egységes képet (2. ábra). Kupolája előlről nem látható, két harangtornya hátul helyezkedik el (a hattonnás nagyharang az északi toronyban lakik). Belseje a kupola ellenére eléggé sötét, az ablaktalan mellékhajókat sűrűn álló, vastkos, barna oszlopok különítik el a főhajótól (3. ábra). A főoltár jellegtelen alkotás. A nagyorgona ötmanuális.



1. ábra. A székesegyház homlokzata



2. ábra. A székesegyház déli oldala



3. ábra. A székesegyház alaprajza



4. ábra. A trinitárius templom homlokzata

A székesegyháztól balra nyíló Trinitárius utcában az 5. sz. alatt találjuk a volt *trinitárius templomot* (1771, 4. ábra). Megépülése után rövidesen II. József betiltotta a rend működését, így a két homlokzati torony és a templom belseje befejezetlen maradt. Egy ideig színháznak, majd mozinak használták, ma kiállítóterem. A jobbról mellette állt kolostort lebontották.

A székesegyházzal szemben emelkedik a *Líceum* hatalmas épülettömbje (Eszterházy Károly tér 1., 5. ábra). A térnek nevet adó püspök építtette Fellner Jakabbal, egyetem céljaira (1785). Mária Terézia és II. József azonban nem engedélyezett Magyarországon több egyetemet a budain kívül, ezért jogi főiskolaként működött. Magyarország legnagyobb copf stílusú világi építménye, ma az egri egyetem székháza. Négyzetes alaprajzú, kétemeletes. Három oldalán, középen egy-egy nagy terem. A nyugati díszteremben a tervezett négy fakultást (teológiai, jogi, orvosi és bölcsészeti) jelképező freskó (F. Sigrüst, 1781, 6. ábra). Délről, a Főegyházmegyei Könyvtár termében Kracker János mennyezetfreskója a trentói zsinatról (1778), az északi oldalon kápolna, F. Maulbertsch freskójával (1793).

Az épület keleti oldalának közepén, öt szinttel magasabbra (53 m-re) emelkedik a *csillagvizsgáló torony*



5. ábra. A Líceum



6. ábra. A díszterem freskójának részlete

(7. ábra). Berendezője és első csillagásza Hell Miksa volt. Ez ad helyet a távcsöveket és régi optikai eszközöket kiállító *Csillagászati Múzeumnak*. A kupola mellett, az egyik ablaktalan helyiség (ún. camera obscura) mennyezetén körben forgatható kürtő van. Az ebben elhelyezett tükör és bikonvex lencse segítségével egy asztalra kivetíthető a város látképe (8. ábra). (Az eszköz optikai rendszere a fényképezőgépének felel meg. A valódi camera obscura oldalfalán lencse nélküli, kicsiny lyuk van, és a szemközti falon keletkezik a fordított állású kép.)

A Líceum mellett húzódó Kossuth L. utcában, a 4. sz. alatt áll az Androvics kanonok által építtetett, rokokó stílusú *kispréposti palota* (1758, 9. ábra). Helyiségeiben freskók.

Továbbhaladva a Szűz Máriának szentelt, kéttornyos, barokk *ferences templomhoz* érünk (Kossuth L. u. 14–16., 1776, 10. ábra). Mögötte a rendház.

A túldoldalon, az 1756-ban épült *Megyeháza* (Kossuth L. u. 9.) kapuja felett kovácsoltvas díszrács. Kapualjának két oldalán rokokó stílusú, kétszárnyú kovácsoltvas ajtók (1761, 11. ábra). A Fazola Henrik által készített művek a kovácsmesterség legszebb hazai emlékei.

A Kossuth L. u. 17. alatt, az Unicornis étterem helyén állt Eger 1913-ban épült, nagy, szecessziós stílusú *zsinagógája* (hasonló volt a szegedihez), amelyet 1963-ban felrobbantottak, mert nem illett a barokk városképbe. A rövidesen nézetet váltó műemlékvédelem a század végén már elítélte ezt a pusztítást.

Az utca folytatását képező Tinódi S. tér 3. alatt tekinthetjük meg a 91 éves török uralom kezdetén épült *Valide Szultána gőzfürdő* (hamam) maradványait (12. ábra). A 13 × 37 m alapterületű, kupolás fürdő padlófűtéssel rendelkezett. A város visszafoglalása után nem volt rá többé igény, ezért különböző célokra használták, majd romossá vált. Védőtetővel ellátva, 2013-ban múzeumként tették látogathatóvá.

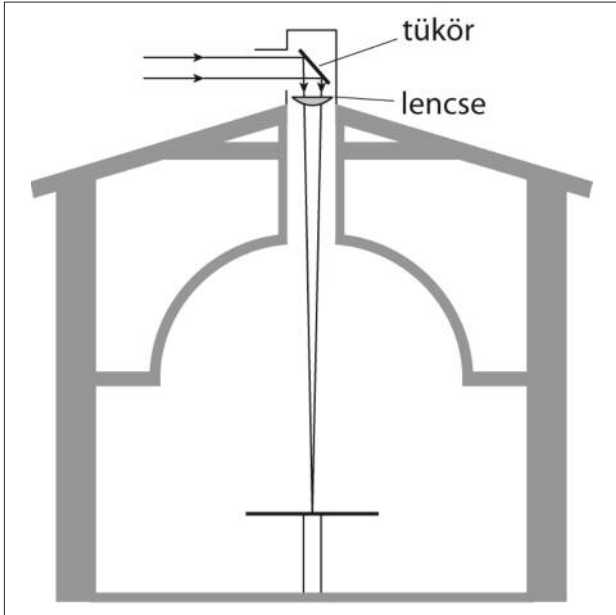
Egyenesen továbbhaladva az egeri várhoz érünk. Ez alacsony dombon áll, kevésbé magaslik ki a környező házak közül (13. ábra). A XIII. sz.-ban építették át földvárból kővárrá. 1552-ben, Dobó István vezetésével sikerrel állta a törökök ostromát. 1596-ban mégis elfoglalták és csak 1687-ben szabadult fel. Benne áll a hajdani püspöki, majd várkapitányi palota (ma *Vármúzeum*), helyreállított, gótikus folyosójával (14. kép). A várban találjuk még a XII. sz.-i püspöki székesegye-



7. ábra. A csillagvizsgáló torony



9. ábra. A kispréposti palota



8. ábra. A camera obscura

ház romjait és Gárdonyi Géza sírját. A nagy kiterjedésű erődítmény nyugati felét elbontották, helyén vasúti pálya halad át.

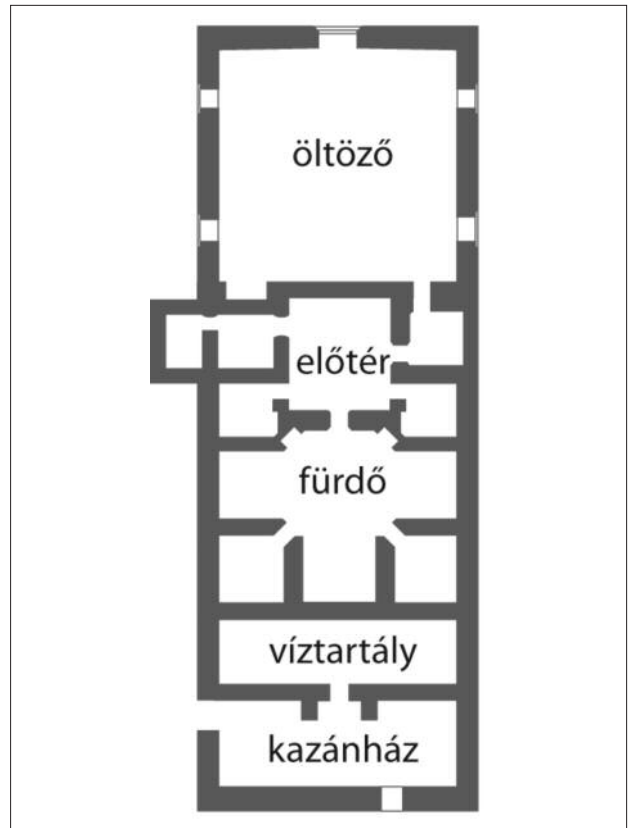
A Líceum északi oldalán húzódó Bajcsy-Zsilinszky E. utcán át a Dobó I. térre jutunk. Itt áll a kéttornyos



10. ábra. A ferences templom homlokzata



11. ábra. A Megyeháza egyik kovácsoltvas ajtaja



12. ábra. A török gőzfürdő alaprajza



13. ábra. A belső vár kapuja

minorita templom, a barokk egyházi építészet remeke (15. ábra). Páduai Szt. Antal tiszteletére épült (1772). Homlokzatának középső része – a magyar templomépítészetben ritkán alkalmazott módon – ívben elődomborodó. Alaprajza is különleges: a hajó harmadik, kereszthajószerű boltszakasza félkörös apszissal záródik (a hasonló alaprajzú trinitárius templomban ez a boltszakasz másodikként, az oldalkápolnák között helyezkedik el). A templom melletti hatalmas rendház ma



14. ábra. Gótikus folyosó a várban



15. ábra. A minoriták temploma



16. ábra. Dobó István szobra

kollégium. (A minorita rend a rendszerváltás után nem tudott újból erőre kapni.)

A tér közepén *Dobó István várkapitány szobra* Stróbl Alajos műve (1907, 16. ábra).



17. ábra. A Dobó I. tér 5. sz. ház

A várost átszelő Eger-patak túlsó partján látható *Ruzsin-Offenbacher-ház* (Dobó I. tér 5.) földszinti ablakain copf stílusú, díszes vasrácsok (17. ábra).

A Dobó I. tértől északra, a Dr. Markhot F. u.-ban, kis téren álló, 40 m magas *minaret*, a török megszállás kezdetén épített egyik mecset maradványa (18. ábra). A város visszafoglalása után ökrök segítségével próbálták ledönteni (szerencsére sikertelenül). Sötét barnásszürke noszvaji andezittufából készült, faragott díszítésekkel. Erkélyére 97 lépcső vezet. Európában a Török Birodalom legészakibb emléke. Magyarországon az egrin kívül – egészben vagy csonkán – még négy minaret található (Pécs, Érd, Szigetvár, Esztergom). Erkélyükről a műezzin naponta ötször hívta énekével imára a mohamedánokat.

Az irgalmasrendiek 1728-ban költöztek Egerbe, és templomul megkapták az egyik, Szt. József tiszteletére katolikus templommá alakított, volt mecsetet. Mellette kórházat, gyógyszerházat és kolostort építettek (Dr. Markhot F. u. 1–3. – Knézich K. u. 1.). (Egykori rendházuk boltozatos ebédlőjét a közelmúltban restaurált festmények díszítik.) 1841-ben a templomot lebontották, majd a kórház és a gyógyszerház épületszárnya között Szt. Sebestyénnek szentelt, új *templomot* emeltek



18. ábra. A minaret, mögötte az irgalmasok épületegyüttese



19. ábra. A szervita templom kapuja

(1843, 18. ábra). Ez a kórház államosítása után még évekig használatban volt. 1961-ben bezárták, majd kiürítették. Most a kórház raktáraként szolgál. (Jelenleg nem működnek irgalmasrendi szerzetesek Egerben.)

Kissé északabbra, a Szaicz L. utca 5–9. sz. alatt található a Szt. János apostolnak szentelt, barokk stílusú, kis *szervita templom*, szépen díszített, címeres kapujával (1735–1754, 19. ábra). Mellette „Szűz Mária szolgáinak” egykori rendháza. (A rendszerváltás után a rend már nem tudta benépesíteni a kolostort.)

A Líceumtól észak felé indulva, a Széchenyi u. 15. sz. alatt áll a nagy, kéttornyos *ciszterci templom*, amelyet a jezsuiták építettek, harmadik rendfőnökük, Borgia Szt. Ferenc tiszteletére (1743, 20. ábra). Rendjük 1773-ban történt feloszlata után lett a cisztercieké. Kár, hogy újabb toronysisakjai nem illenek az épülethez. Főoltárán kép helyett márvány szoborcsoport van. Mellette, északról a rendház és a ciszterci gimnázium, majd a volt *jezsuita gimnázium* (ma: Egri Dobó I. Gimnázium) épülete. Az utóbbinak templomszerű oromfán szentek szobrai.



20. ábra. A ciszterci (volt jezsuita) templom kapuja

HELYESBÍTÉS

Dr. Krutsay Miklós „A katolikus egyház szervezete” c. cikkének (MBA 72. 2019. 316-323) 11. ábráján a kulcsok színe felcserélendő.

EZER ÉV A BAROKK GYŰRŐJÉBEN

Látogatás az Egri Érseki Palotában

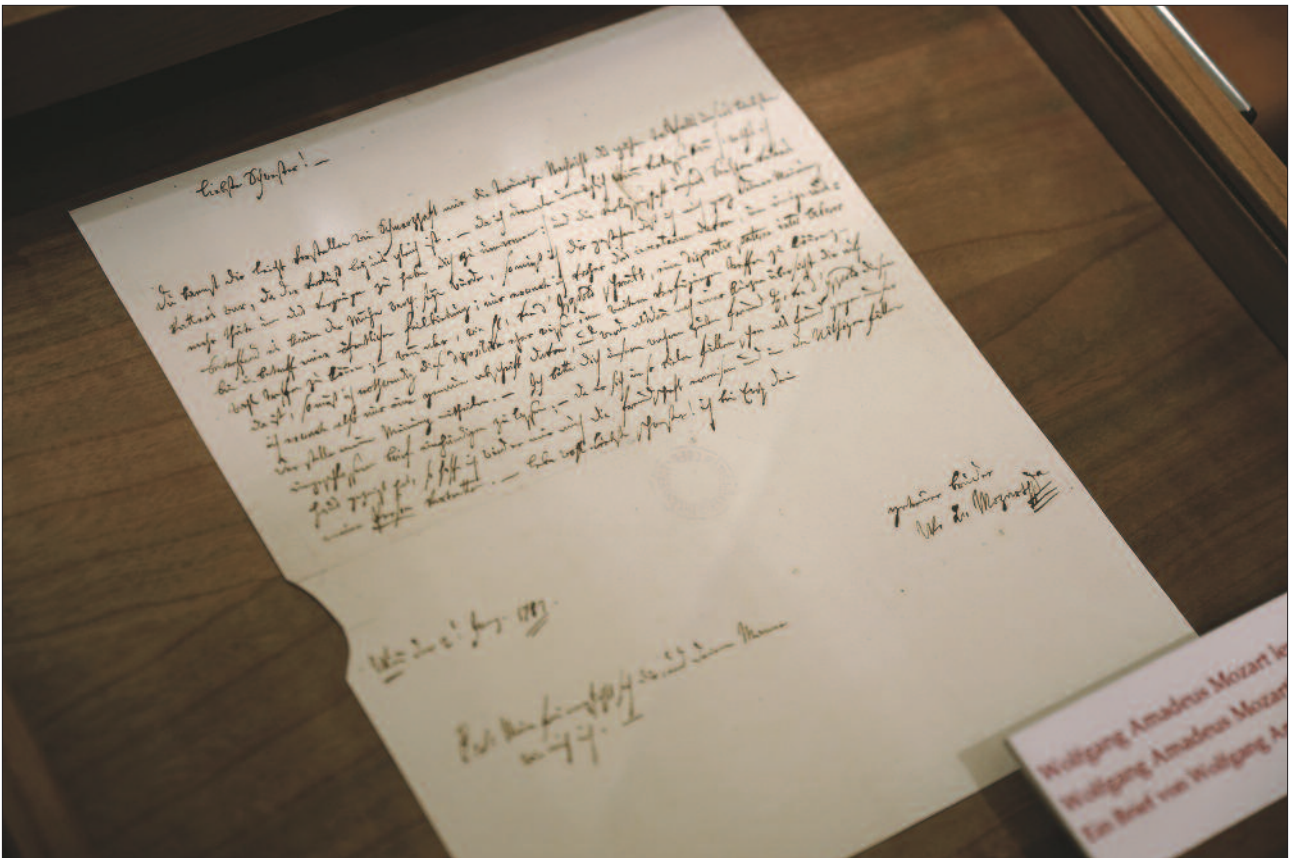
Pallós Tamás

Nálunk nem csak idegen erők, e kikerülhetetlen közép-európai átjáróházat rendre megtépázó történelmi viharok pusztítottak; a II. világháború utáni ideológiai, vallási, művészeti tisztogatásnak is sok minden áldozatul esett. Míg Európa – bizonyos szempontból – szerencsésebb felén a fejlődés töretlen maradt, a hagyatékot hiánytalanul vették át és gazdagították a következő nemzedékek, addig a mi várainkat, templomainkat, történelmi városainkat folyamatosan újra kellett építeni. A szétszóródott, zsákmányként elzabrált vagy a rövid távú haszonszerzés céljából helyben széthordott örökség maradékait ismételten össze kellett gyűjteni, s amennyire lehetett, reprodukálni, pótolni. Így van ez Egerben is. Az egykor pompás, messze látszó, de a török hódítás nyomán szétdúlt, romokban maradt erődtényi központból kiszorulva a várdomb lejtőjén túl, az „alvóvárosban” kezdett új életet az „egri egyház”.

A sokat és sokakat látott barokk palotát 1949-ben államosították, a főegyházmegye 1992-ben kapta vissza. Az egykori Egervin 2002-ben költözött ki ideiglenes székhelyéről, az immár 1016 éves múltra visszatekintő egyházmegye emblematikus épületéből.

A Széchenyi utcán sétálgatók sokáig érdeklődve nézték, hogy mi lehet ott bent, a kerítésen, a lombokon túl. A katolikus egyháztól a II. világháború után elvett épületegyüttes az egri borkombinát központjaként szolgált. A szocialista érában az egyházi múzeumi gyűjtemény az U alakú tömb oldalsó épületének földszintjére szorult. A visszaszerzett, pályázati támogatásokból teljeskörűen felújított és közel eredeti formájában visszaállított érseki palota 2016-ban nyílt meg. A főépület 2400 négyzetméterén feltárul az egyháztörténeti múlt utóbbi háromszáz éve. A két palotaszárny







egyikében az érsekség működik, a másikban még felújítás zajlik. A középső részt elfoglaló látogatóközpont – alkalmi, időszakos kiállítóhelyként is használt – földszintjén kávézó-cukrászda és ajándékbolt várja a betérlőket. Az első emelet kisebb-nagyobb helyiségeiben egyházművészeti kiállítás kapott helyet, a második emelet egybenyíló, néhol freskókkal, szekciókkal díszített, reprezentatív teremsora pedig történeti enteriőröket mutat. A palota egyénileg, csoportosan, idegenvezetővel és ötnyelvű audio guide-dal is bejárható, de érintőképernyők is segítik az önálló tájékozódást.

No, de vissza a kezdetekhez, pontosabban az újraindítás korára! Miután a törökök elvonultak Eger alól, az éledező várost újjá kellett építeni. Itt aztán tombolhatott a barokk. A visszatérő Telekessy István már nem tudta használatba venni a korábbi, romokban hagyott vári székesegyházat és püspöki palotát, így másik helyet keresett. A mai főszékesegyház helyén, az egykori kis Szent Mihály-plébánia területén állt, gótikus eredetű uradalmi épületből sarjadt ki az új püspöki, majd (ismét) érseki központ. Meghatározó jelentőségű formálójá, gyarapítója volt Erdődy Gábor Antal és Eszterházy Károly. A bővítés, szépítés több mint száz éven át tartó időszakát Pyrker János László regnálása koronázta meg. A palotaegyüttes véglegesített

és mára visszaállított képe így a teljességet, a XIX. század eleji beérkezett állapotot tükrözi.

A palota állandó kiállításrészének első állomása egy sekrestye, pontosabban püspöki liturgikus ruhatár. Igazi különlegessége a XVIII. század elejéről egy festett, bőr miseruha. A dolgozószobát a székesegyház látványos, méretarányos makettje uralja. Mellette, a másik tárlóban a Pyrker által Egerbe hívott olasz szobrász, Marco Casagrande carrarai márványba faragott Keresztelő Szent Jánosa foglal helyet. A kihúzható fiókokban a bazilika építészeti dokumentációin túl közelebbről megvizsgálható Wolfgang Amadeus Mozart 1787-es – az egri Főegyházmegyei Könyvtárban őrzött – levelének fakszimiléje és Mikes Kelemen törökországi levelének reprintje. A kincstári darabokat felsorakoztató szoba közepén, az óriási üvegtetős asztalon egy tizenhét kilós, arany és ezüst szálakkal kivarrt palást lett kiterítve. Mária Terézia ajándéka Erdődy Gábornak. A püspök vezette ugyanis a királynő pozsonyi koronázási menetét a Szent Márton-dómba. E reprezentatív ünnepi öltözetet a koronázáson viselt ruhájának anyagából készíttette el a hálás uralkodónő. Pyrker János László itáliai vásárlásokkal alapozta meg a 196 darabból álló, XVI-XVII. századi alkotásokat magába foglaló gyűjteményét, amelyet aztán felajánlott az





„első” Magyar Nemzeti Múzeum számára. Képtára később a budapesti Szépművészeti Múzeum egyik alapforrása lett. A kincstárból a képtárszoba felé haladva már messziről feltűnik Mednyánszky László élénk színekkel megfestett tájképe, a téli naplementét ábrázoló Hóolvadás.

A kunhegyesi Szentháromság-plébánia padlásán pár évvel ezelőtt egy meglehetősen rossz állapotú táblaképet találtak. A Nemzeti Galériába elvive derült ki, hogy igazi kincsre bukkantak: a gótika és a kora rene-

szánsz jegyeit viselő mű a XIV. század közepéről, Firenzéből való. Giovanni del Biondo triptichonjának jobb szárnya, amely Szent Sebestyént és Szent Domonkost ábrázolja.

Ennek az egri képválogatásnak a legismertebb darabja mégis a „caravaggista” Hendrick Jansz ter Brugghen Pipára gyűjtő fiú című képe. Samassa József bíboros érsek portéját pedig nem kisebb mester festette meg, mint Benczúr Gyula.

A következő „könyvtár-keresztmetszetben” a bib-

liotékában őrzött kincsek reprintjei érzékeltetik a gyűjtemény rangját és jelentőségét: Piranesi-nyomatok, a híres óraskönyv az 1500-as évekből, Vesalius anatómiája, oldalt egy XX. század eleji paraván, Dürer metszeivel.

A kert palotán belüli folytatásaként megálmodott, építészeti szempontból gótikus és reneszánsz jegyeket magán viselő madaras terem természetközeli szekcióit több mint harminc festékréteg alól varázsolták elő a restaurátorok. Bél Mátyás 1733-ban már megemlítette ezt a különleges szobát, amelynek barokk tobzódású díszítése Erdődy püspök idején készülhetett. Az innen nyíló kisebb helyiségek egyike a magyarországi szentek és boldogok terme, ahol többek között ereklyetartókkal idézik meg a múltat. A másikban, amely a Vanitas nevet viseli, a hiábavalóság, a hiúság és a bűnbánat témájának művészeti megjelenítéseit gyűjtötték össze. Itt kapott helyet a cseh-osztrák barokk mester, Johann Lucas Kracker Nepomunki Szent Jánost ábrázoló festménye. Az elmúlásra figyelmeztet Johann Lucas Huetter irgalmas rendi szerzetes piktor meditációs célzattal készített, Memento mori című, véresen naturalis képe a keresztre feszített Krisztussal. Ugyancsak a XVIII. század közepéről való egy fából faragott, finom kivitelű alkotás, a Jézus sírba tétele.

A lassú emelkedésű, kényelmesen járható, egyszerűségében is nagyvonalú lépcsőház gyakori színtere az ünnepélyes fotózásoknak. A második emeleten Erdődyről elnevezett, nagyméretű Kracker-festményekkel komolyított díszterme előadások, konferenciák, könyvbemutatók helyszíne. Az egymásba nyíló, bútorokkal, képekkel, tükrökkel berendezett, antik cserépkályhas hamisítatlan kastélybelső mutatva hozzák vissza a ba-

rokk kor hangulatát. Változatos enteriőr: empire stílusú szalon, biedermeier dolgozószoba, aztán egy pompás-derűs étkező, a széles, hosszú asztalon meissenai porcelán étkészlettel és ezüst gyertyatartókkal. Egy aprócska hálószoba legfőbb látványossága újfent egy nemrég beazonosított Kracker-mű; a kicsit El Greco stílusára emlékeztető előtanulmány a töredékessége ellenére is figyelemre méltó. A palotalátogatás egyik csúcspontja a Szent Kereszt tiszteletére szentelt, két-szintes érseki magánkápolna, amelyet a terem sor felől közelítve jól belátni az üvegablakos kóruskarzat magasából. A korpusz Johann Georg Leithner bécsi művész ólom Krisztus-szobra; a mennyezetkép, idősebb Storno Ferenc alkotása, a gyermek Jézus és Keresztelő János találkozását jeleníti meg.

És végül negyvenhat előd: a püspökök-érsekek arc képcsarnoka még Eszterházy Károly megbízására készült a XVIII. század végén. A befejezetlen, jelképes módon félbehajtott portré őt ábrázolja. A hosszú sorban az egyetlen bíborba öltöztetett alak Bakócz Tamás, aki annak idején a pápai trón esélyese volt. (Sokat emlegették mostanában Herczeg Ferenc Nobel-díjra jelölt kisregényét, Az élet kapuját, amely éppen erről a reménytelő, ám kudarcba fulladt római processzióról szól.) A katonás rendbe állított, évszázadokon átívelő, naiv barokk galéria sorsokat, nagy tetteket, emberi mélységeket nem sejtet. Inkább csak afféle képes katalógus. A többi, mindazt, ami a portrék mögött van, az ezeréves főnix város, Eger mondja el.

Fotó: Fábrián Attila. Megjelent a Mértékadó 2020. március 9.-i számában. Másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével.

ULCAMED®

120 mg filmtabletta

bizmut-oxid



Leküzd a rezisztenciát.
Tökéletesebbé teszi az
eradikációt.⁽¹⁻⁸⁾



Ulcamed 120 mg filmtabletta 56x ajánlott fogyasztói ára 1 689 Ft

Szabadáras készítmény. A nem támogatott gyógyszerek 2010. január elsejétől szabadárasak, az árképzés a nagykereskedőtől és a gyógyszerértől függ.

A tájékoztató kizárólag gyógyszerek rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakképesítéssel rendelkezők számára készült.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírásokat a <http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> webcímen tudja elérni. Az adott gyógyszer alkalmazási előírását a „Gyógyszer nevének” rész kitöltésével és „keresés indítása” paranccsal tudja elindítani. A keresés eredményénél a  ikonra, majd pedig a  ikonra kattintva tudja elérni az adott alkalmazási előírást. A mindenkorú árakról bővebb információt a NEAK honlapján – http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdó_tamogatás/egeszsegugyi_vallalkozásoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html – található. Az oldalon megtalálhatja az érvényben lévő közfinanszírozás alapjául elfogadott árat, a térítési díjakat, valamint a támogatás mértékét. A tájékoztató és az abban közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért a gyártó magyarországi képviselője, a KRKA Magyarország Kft. nem vállal felelősséget.

Irodalom:

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. Treatment of Helicobacter pylori infection - Maastricht V Consensus Report / Florence, Malfertheiner P, Gut 2016. 2. Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2010; 15: 233–8. 3. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44: 537–63. 4. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 802–7. 5. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-Helicobacter pylori therapy: a pilot study in US Hispanics. Helicobacter 2012; 17: 382–9. 6. Ulcamed alkalmazási előírás, 2016. 09. 04. www.neak.gov.hu 7. Xiaohua Long et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple Helicobacter pylori therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance; First published: 25 April 2018 <https://doi.org/10.1111/hel.12485> 8. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014 9. Ulcamed alkalmazási előírás; www.neak.gov.hu, a szöveg ellenőrzésének dátuma: 2018.09.04.

...NSAID-k által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére!



Újból támogatott,
közgyógyra is írható!

Noacid[®]
pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX

NO PROBLEM

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!



Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27148](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27148)

Árinformáció: Noacid[®] 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 195 Ft, térítési díj: 378 Ft



Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27149](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27149)

Árinformáció: Noacid[®] 40 mg 28x: fogyasztói ár: 1 095 Ft,
TB támogatás: 391 Ft, térítési díj: 704 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz,
illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu

NOA148

**MAGYAR
GYÓGYSZER**
KÖZÖS A MULTUNK, KÖZÖS A JÖVŐNK.

További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.
tel.: 06-1-803-2222, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health

Lezárás dátuma: 2020. 04. 07.

MB | **MAGYAR
BRANDS
2019**

