

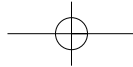
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
TÁMOGATÁSÁVAL





---

# MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

---

# MIBA

---

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

---

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

193 KÖSZÖNTŐ

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ  
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS  
DR. WITTMANN TIBOR  
DR. TULASSAY ZSOLT

195 A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX  
BETEGSÉG KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE:  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI  
TÁRSASÁG ÉS A GASZTROENTEROLÓGIAI  
SZAKMAI KOLLÉGIUM ÁLLÁSFOGLALÁSA

DR. GASZTONYI BEÁTA

203 HOL VAN ÉS MEDDIG TART A GYAKORLÓ  
ORVOS FELELŐSSÉGE AZ ÉTREND-  
KIEGÉSZÍTŐK VONATKOZÁSÁBAN?

DR. KEMPLER PÉTER

209 ADATOK AZ ELSŐ HUMÁN GLP-1-ANALÓG,  
A LIRAGLUTID ALKALMAZÁSÁVAL  
KAPCSOLATBAN 2-ES TÍPUSÚ DIABETESBEN

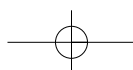
DR. WERLING KLÁRA  
DR. PÉTER ZOLTÁN  
DR. TULASSAY ZSOLT

219 A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK  
KOCKÁZATA ÉS A SZTATINKEZELÉS NEM  
ALKOHOLOS EREDETŰ ZSÍRMÁJBAN

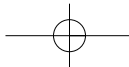
EREDETI KÖZLEMÉNYEK

DR. KOVÁCS MÓNICA  
DR. SZENES MÁRIA  
DR. HORVÁTH TIHAMÉR  
DR. VAJDA GYÖRGY  
DR. GASZTONYI BEÁTA

225 COELIAKIA A SIKERTELEN  
GYERMEKVÁLLALÁS HÁTTERÉBEN







#### ESETISMERTETÉSEK

DR. KATONA GÁBOR 231 LÉTEZIK-E „HEPATICUS LÁB”?  
DR. KERESZTES KATALIN (ESETTANULMÁNY)  
DR. NÉMETH NÓRA  
DR. SALLAI LÁSZLÓ  
DR. MARTOS TÍMEA  
KÖREI ANNA ERZSÉBET OH  
HARASZTI RÉKA OH  
DR. SZALAY FERENC  
DR. KEMPLER PÉTER

DR. SZMOLA RICHÁRD 235 ENDOSZKÓPOS ESETISMERTETÉS:  
DR. MIHELLER PÁL DE HOL VAN A PYLORUS?  
DR. SZÉKELY HAJNAL  
DR. NAGY GÉZA  
DR. SOMOGYI ANIKÓ  
DR. TULASSAY ZSOLT

#### GYÓGYSZEREINK

DR. EGGENHOFER JUDIT 237 ANTIEMETIKUMOK

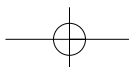
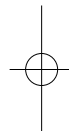
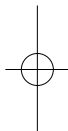
\*\*\*

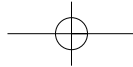
DR. LEISZTER KATALIN 245 BESZÁMOLÓ A GASZTROENTEROLÓGIA –  
ONKOLÓGIA – MOLEKULÁRIS BIOLÓGIA  
(GOMB) 2011, I. INTERDISZCIPLINÁRIS  
KONGRESSZUSRÓL

DR. LEISZTER KATALIN 248 BESZÁMOLÓ A XI. GASZTROENTEROLÓGIAI  
TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIÁRÓL ÉS  
AZ ORSZÁGOS GASZTROENTEROLÓGIAI  
KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TOVÁBBKÉPZŐ  
TANFOLYAMRÓL

249 NEW EUROPEAN INITIATIVES  
IN COLORECTAL CANCER SCREENING.  
BUDAPEST DECLARATION

DR. KARÁDI ISTVÁN 251 IN MEMORIAM ROMICS LÁSZLÓ





## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Eggenhofer Judit

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

### Dr. Gasztonyi Beáta

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

### Dr. Herszényi László

Orvosi diplomáját 1985-ben a marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyászati Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte summa cum laude eredménnyel. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. Jelenlegi beosztása osztályvezető egyetemi docens. PhD tézisét 1997-ben védte meg. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos. Szakmai érdeklődési területe a gastrointestinalis carcinogenesis és áttétképzés folyamata.

### Dr. Katona Gábor

2008-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2008-tól 2010-ig belgyógyász központi gyakornok, 2010-től a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika belgyógyász szakorvos jelöltje. Fő érdeklődési területe a kardiológia és az endokrinológia.

### Dr. Kempler Péter

Egyetemi tanár, az MTA doktora, 1979 óta a Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika munkatársa. Belgyógyász, diabetológus és hipertológus, klinikai érdeklődési területe a diabetes mellitus, kutatási területe a neuropathia. Számos tudományos társaság és nemzetközi munkacsoport tagja, a Magyar Diabetes Társaság (MDT), továbbá 2003–2009 között az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportjának (NEURODIAB) vezetőségi tagja, az MDT összekötője az International Diabetes Federation (IDF) felé. Egyéb elismerések mellett elnyerte az MDT Magyar Imre- és Hetényi Géza-díját, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Rolf Madaus- és Magyar Imre-díját, valamint a LAM-díjat. Két alkalommal részesült a Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Nevelője kitüntetésben, 2007-ben Mestertanár Aranyérmét kapott.

# 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@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the  
Editorial Board:

**Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. De Châtel Rudolf**

**Dr. Eggenhofer Judit**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rác Károly**

**†Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

**Szerkesztőség** / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

**Kiadja a**

**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés

beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2011.

Minden jog fenntartva. A folyóiratban

megjelent valamennyi eredeti írás és képi

anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász

Társaságot illeti. A megjelent anyagnak –

vagy egy részének – bármely formában való

másolásához, felhasználásához, ismételt

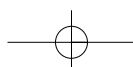
megjelentetéséhez az MBT írásbeli

hozzjárulása szükséges.

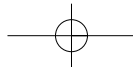
**Index: 25 532**

**ISSN 0133-5464**

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>





**Dr. Kovács Mónika**

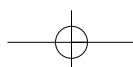
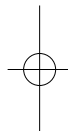
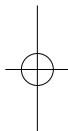
*1999-ben végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. A diploma megszerzése óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati osztályán dolgozik. 2005-ben belgyógyászat, majd 2007-ben klinikai immunológia és allergológia szakvizsgát tett. Szakmai érdeklődési területe a szisztémás autoimmun betegségek kivizsgálása és kezelése.*

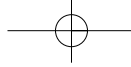
**Dr. Szmola Richárd**

*2005-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársaként kezdte meg az orvosi munkát. 2008-ban molekuláris genetika témában ítélték meg számára a PhD-fokozatot. 2011-ben gasztroenterológus szakképesítést szerzett. Fő érdeklődési területe a tápcsatorna endoszkópiája, valamint a hasnyálmirigy gyulladósos és daganatos betegségeinek kutatása.*

**Dr. Werling Klára**

*Egyetemi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen folytatta 1977-83 között, ahol „summa cum laude” végzett. 1983-tól 1988-ig a POTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1988 óta a SOTE II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. 1993 óta osztályvezető egyetemi tanársegéd, 2010 óta egyetemi docens. A magyar hallgatók oktatásán kívül részt vesz a német hallgatók képzésében is. Belgyógyász gasztroenterológus szakorvos, tudományos érdeklődése a hepatológia. 2002-ben szerezte meg a PhD doktori fokozatot. Tudományos munkájában a hepatitis C-vírus hatását vizsgálta a hepatocyták proliferációjára és DNS-tartalmára.*





## KÖSZÖNTŐ

### Tisztelt Olvasó!

A 2011. esztendő második felének első Magyar Belorvosi Archivum-számát tartja kezében az olvasó. Az év hátralévő hónapjaiban még két kötet és egy szupplementum jelenik meg a szerkesztőbizottság irányításával. A mostani összeállítás a belgyógyászat különböző területeiről ad áttekintést, összefoglalók, eredeti közlemény és esetismertetés közlésével. A lap következő kötetei döntően az endokrinológia, illetve az anyagcserebetegségek, elsősorban a cukorbetegség témáiból kínálnak olvasnivalót. A szupplementumban pedig a Semmelweis Egyetem által szervezett, a belgyógyászati működéshez a továbbiakban elengedhetetlen, szintentartó tanfolyam előadásainak összefoglalóit találhatjuk meg. A szintentartó tanfolyamok a belgyógyászat teljes anyagát értelemszerűen nem foghatják át, márcsak kereteinek korlátozottsága miatt sem. A lényeges változások, az új összefüggések bemutatása azonban a tanfolyamoknak fontos feladata, és ezeknek

az ismereteknek az összefoglalása helyezi a szupplementumot az érdeklődés különös előterébe.

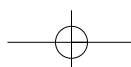
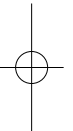
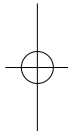
A belgyógyászat részleteinek tanulmányozásához szívesen ajánljuk az olvasó megkülönböztetett figyelmébe a „Belgyógyászat alapjai” című kétkötetes monográfiát, amelynek harmadik átdolgozott, felújított kiadása 2011 tavaszán jelent meg a Medicina Kiadó gondozásában.

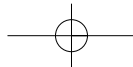
Szívesen tesszük ezt azért is, mert a Magyar Belorvosi Archivumot 2011 második felétől kezdve a Medicina Könyvkiadó Zrt. gondozza és adja ki. Meggyőződésünk, hogy az új kiadóval kialakult sikeres együttműködésünk segíti a lap fejlődését, és fokozza elismertségét is.

A továbbiakban is számítunk az olvasók érdeklődésére és megtisztelő figyelmére.

Tisztelettel:

*Szerkesztőbizottság*








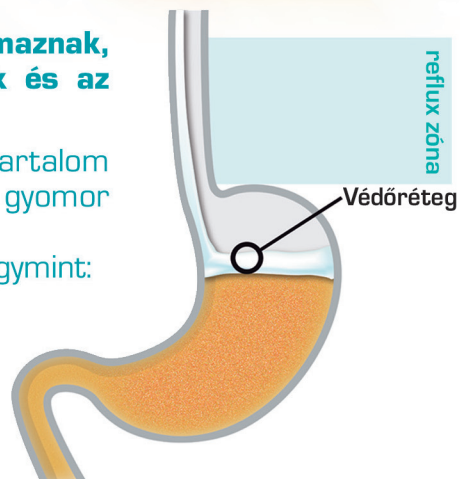
**A készítmények a gastro-oesophagealis reflux betegség tüneteinek kezelésére alkalmazhatóak.**

**A Gaviscon gyógyszerkészítmények alginát hatóanyagot is tartalmaznak, hatásmechanizmusuk fizikai jellegű. Az alginátok gyorsan hatnak és az antacidákhoz képest hatásuk hosszabb ideig tart.<sup>1</sup>**

Hatóanyagaiknak köszönhetően védőhatású barriert képeznek a gyomortartalom tetején, amellyel megakadályozzák a sav visszaáramlását és távol tartják a gyomor tartalmát (pepszin, gyomorsav, epeváladék) a nyelőcső falától.

Így enyhítik a gyomorégés és savtúltengés okozta kellemetlen tüneteket, úgymint:

-  gyomorégés és refluxhoz kapcsolódó emésztési zavarok
-  sav-regurgitáció
-  reflux oesophagitishez kapcsolódó tünetek



<sup>1</sup> Székely H. Antacidák és alginátalapú készítmények az enyhe refluxbetegség kezelésében. Magy Belorv Arch 2011; 64: 17-24.

#### Rövidített alkalmazási előírások:

##### Gaviscon menta ízű felsőleges szuszpenzió, 1 x 150 ml

**Hatóanyagok:** 500 mg nátrium-alginát, 267 mg nátrium-hidrogén-karbonát és 160 mg kalcium-karbonát 10 ml szuszpenzióban. **Javallatok:** Gastro-oesophagealis reflux betegség tüneteinek kezelése, úgymint sav-regurgitáció, gyomorégés és emésztési zavarok (refluxhoz kapcsolódó), például étkezést követően vagy terhesség alatt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával, beleértve a hidroxibenzoát-észtereket (parabének), szembeni túlérzékenység. **Adagolás és alkalmazás:** Felnőttek és 12 évesnél idősebb gyermekek: 10-20 ml étkezéseket követően és lefekvéskor (naponta maximum négy alkalommal). 12 év alatti gyermekek: Csak orvosi utasításra. Idős korúak: nincs szükség dózismódosításra. **Mellékhatások:** Nagyon ritkán allergiás tünetek léphetnek fel, pl. csalánkiütés, bronchospasmus, anaphylaxiás, ill. anaphylactoid reakciók. **A forgalomba hozatali engedély száma:** OGYI-T-21299/12. **Alkalmazási előírás dátuma:** 2010. május 20.

##### Gaviscon borsmenta ízű rágótabletta, 24x

**Hatóanyagok:** 250 mg nátrium-alginát, 133,5 mg nátrium-hidrogén-karbonát és 80 mg kalcium-karbonát rágótablettánként. **Javallatok:** Gastro-oesophagealis reflux betegség tüneteinek kezelése, úgymint sav-regurgitáció, gyomorégés és emésztési zavarok (refluxhoz kapcsolódó), például étkezést követően vagy terhesség alatt illetve reflux oesophagitishez kapcsolódó tünetek kezelésére. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén alkalmazása ellenjavallt. **Adagolás és alkalmazás:** Alaposan megrágva, szájon át történő alkalmazásra. Felnőttek és 12 évesnél idősebb gyermekek: 2-4 tablettát étkezéseket követően és lefekvéskor (naponta maximum négy alkalommal). Idős korúak: nincs szükség dózismódosításra. **Mellékhatások:** Nagyon ritkán allergiás tünetek léphetnek fel, pl. csalánkiütés, bronchospasmus, anaphylaxiás, illetve anaphylactoid reakciók. **A forgalomba hozatali engedély száma:** OGYI-T-21299/06. **Alkalmazási előírás dátuma:** 2010. május 20.

#### Mindkét készítmény esetén:

**Kiadhatóság:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Reckitt Benckiser [Magyarország] Kft. 1036 Budapest, Lajos u. 48-66.

**Tel:** 06 1 880-1870, **Fax:** 06 1 250-8398, **e-mail:** gyogyszer@rb.com

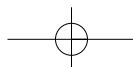
**Bővebb információért olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírásait!**



Reckitt Benckiser Magyarország Kft.  
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.,  
Tel: 06 1 880-1870, Fax: 06 1 250-8398



GVS/11/034 Az anyaglezárás időpontja: 2011.09.16.





# A GASTROESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE: A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS A GASZTROENTEROLÓGIAI SZAKMAI KOLLÉGIUM ÁLLÁSFOGLALÁSA

*Dr. Hersényi László<sup>(1)</sup>, Dr. Rosztóczy András<sup>(2)</sup>, Dr. Wittmann Tibor<sup>(2)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>*

*(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

*(2) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika*

*Magy. Belorv. Arch. 2011; 64. 195–202.*

A korábbi meghatározás szerint a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) a nyelőcső összetett motilitási zavara, amelynek következtében a gyomortartalom – refluxátum, amely többnyire savas jellegű, de tartalmazhat duodenumnedvet és epét is – a nyelőcsőbe, légutakba, szájüregbe kerülve, oesophagealis és extraoesophagealis klinikai tüneteket, az esetek egy részében pedig makroszkóposan is észlelhető nyálkahártyaelváltozásokat, refluxoesophagitist okozhat.

A GERD klinikai jelentősége gyakoriságából, az életminőséget rontó klinikai tünetekből és a szövődmények viszonylag magas arányából adódik. A GERD prevalenciája a felnőtt népesség körében kb. 10–30%. A betegség felismerése típusos tünetek esetén rendszerint nem okoz nehézséget, az atípusos tünetek formájában jelentkező GERD esetében a betegséget gyakran nem ismerjük fel, vagy hosszú időbe telik a helyes körisme felállítása.

A kóreredit összetett: az antireflux barrier kóros működése, a károsodott zsigeri motilitás, a csökkent kémiai és volumenclearance, a nyálkahártya károsodott védekező mechanizmusai és a neurális hiperszenzitivitás egyaránt szerepet játszanak a betegség kialakulásában<sup>8</sup>.

Az elmúlt évtizedben a GERD kórisméjéről és kezeléséről számos nemzetközi és hazai útmutató született, de az újabb ismeretek tükrében egységes új meghatározás vált szükségessé.

## **A Montreal-meghatározás és -osztályozás megszületése**

Tizennyolc országból összehívott, 44 nemzetközi hírű szakemberből álló tudományos csoport három adatbázis alapján (Embase, Cochrane, Medline) az irodalmat áttekintve, a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine, EBM) szempontjait figyelembe véve alakította ki álláspontját<sup>33</sup>.

*A GERD új meghatározása és osztályozása*

A Montreal-meghatározás szerint a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a be-

tegnak kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége.

A GERD korábbi osztályozása során megkülönböztettünk nem erozív (NERD) és erozív refluxbetegséget (ERD), külön csoportot képezett a szövődményes ERD (fekély, szűkület, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A régi osztályozás morfológiai alapú, endoszkópiaközpontú szemléletet tükrözött. Az új meghatározás értelmében NERD-ről akkor van szó, ha panaszokat okozó tünetek ellenére az endoszkópos vizsgálat eredménye negatív (a nyelőcső-nyálkahártya szabályos). A GERD új osztályozása (Montreal-osztályozás) alapvetően tünetvezérelt beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. Az új osztályozás értelmében két nagy tünetcsoportot: a) oesophagealis szindrómát és b) extraoesophagealis szindrómát különböztetünk meg (1. ábra).

Az oesophagealis szindrómán belül tünetekkel járó szindróma és nyelőcsősérüléssel járó szindróma különböztethető meg, míg az új osztályozás szerint az extraoesophagealis szindróma bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait tartalmazza.

## **1. Oesophagealis szindróma**

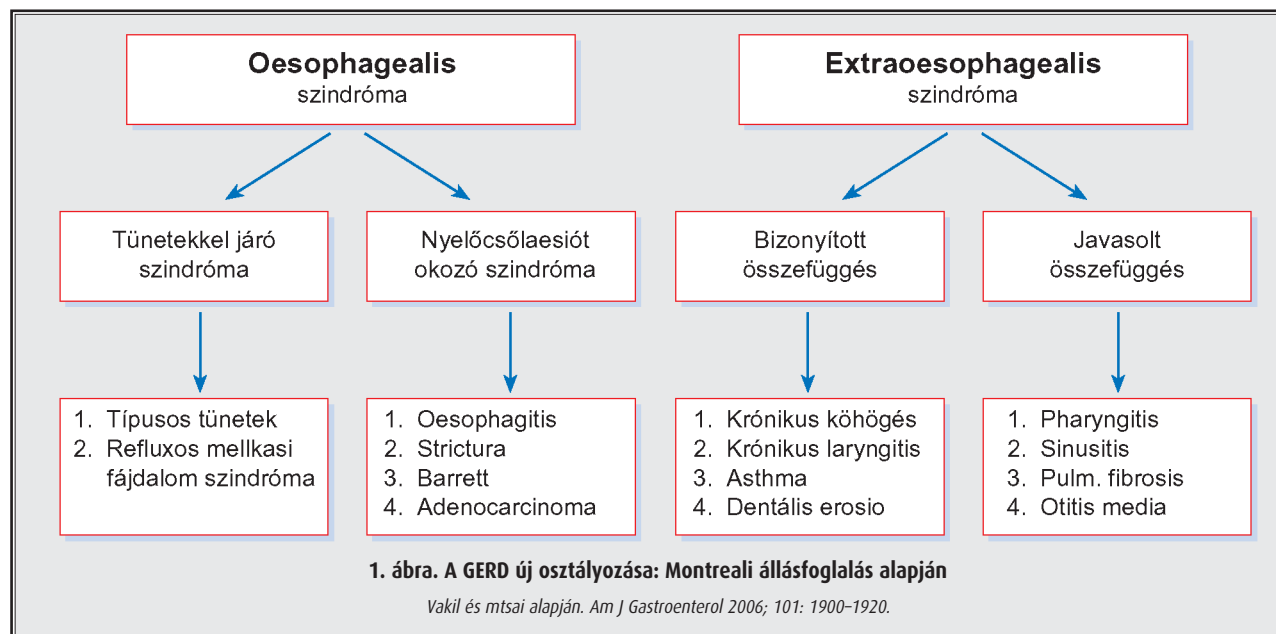
### *1. A) Tünetekkel járó szindróma*

#### **1. A) 1. Típusos refluxos szindróma**

A típusos refluxos tünetek (epigastralis égő érzés, savas visszaáramlás, szegycsont mögötti égő érzés – heartburn) annyira jellegzetesek, hogy rendszerint a tünetek megfelelő értékelése alapján, egyéb kivizsgálás nélkül is megállapítható a GERD kórisméje. A tünetvezérelt kórisme rendszerint fiatal korban, a kórkép enyhe, nem súlyosbodó, szövődménymentes formáiban tekinthető elfogadhatónak. Atípusos és vészjósló (alarm) tünetek esetén az eszközös eljárás nélkülözhetetlen.

#### **1. A) 2. Mellkasi fájdalom szindróma**

A GERD-del összefüggő mellkasi fájdalom gyakorlati fontosságát támasztja alá az a tény, hogy az állásfoglalás ezt a kérdéskört az oesophagealis szindróma főcsoportba sorolta. A GERD-hez társuló mellkasi fájdalom a nem szíveredetű mellkasi panaszok leggya-



koribb oka. GERD-ben a mellkasi fájdalom prevalenciája 15-40% közötti. Az állásfoglalás megállapította, hogy a GERD az ischaemiás szívbetegséghez hasonló mellkasi fájdalmat idézhet elő, és az elkülönítő kórisme gyakran nehéz. Annál is inkább, hiszen a két körkép sok esetben együttesen is előfordul. Különleges esetet jelent a reflux által indukált koszorúér-spasmus és következményes szívizom-ischaemia, amelyet kapcsolt („linked”) anginának nevezünk<sup>29</sup>.

#### 1. B) Nyelősősérülést okozó szindróma

Az oesophagealis szindróma másik nagy alcsoportja az organikus eltéréseket foglalja össze, ahol az endoszkópos kép (és szövettani vizsgálat) alapján ítéljük meg a laesiók súlyosságát (oesophagitis, szűkület, Barrett-nyelőső, nyelvcső-adenocarcinoma). A Montreal-állásfoglalás az oesophagitis súlyosságát a Los Angeles-beosztás alapján határozza meg. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a hosszú szegmens (>3 cm) Barrett-nyelőső a nyelvcső-adenocarcinoma legfontosabb kockázati tényezője. Az adenocarcinoma kockázata a metaplasia hosszával, a refluxos tünetek időtartamával és súlyosságával fokozódik.

#### 2. Extraoesophagealis szindróma

Az extraoesophagealis tünetcsoport bizonyított (egyértelmű) és javasolt (feltételezett) összefüggések alcsoportjaira osztható fel (1. ábra).

##### 2. A) Bizonyított összefüggések

A bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) szabályainak megfelelően áttekintett irodalmi adatok alapján ebbe a csoportba az idült köhögés, az idült laryngitis, az asthma bronchiale és a dentális eróziók tartoznak. Ezek az eltérések szorosan összefüggenek a GERD-

del. Az állásfoglalás hangsúlyozza azt, hogy ezeknek az eltéréseknek az eredetében több tényező szerepel, a GERD pedig súlyosbítja a tüneteket.

##### 2. B) Javasolt (feltételezett) összefüggések

Számos egyéb kórképben (pl. sinusitis, tüdőfibrosis, pharyngitis, recidiváló otitis media, obstruktív alvási dyspnoe) szintén felmerült a GERD kórélettani szerepe, de az összefüggés nem egyértelmű, kevésbé bizonyított.

A GERD extraoesophagealis megnyilvánulásai közül az idült köhögés, a rekedtség, az asthma bronchiale gyakori, az elkülönítő kórismében a fül-orr-gégészek, tüdőgyógyászok és gasztroenterológusok számára egyaránt mérlegelést igényel<sup>1, 24, 26, 27, 28, 30</sup>.

Az extraoesophagealis eltérések igen gyakoriak: GERD-ben prevalenciájuk akár a 30%-ot is elérheti.

Az idült irritatív köhögés leggyakoribb okai a postnasalis csorgás, az asthma bronchiale, a GERD, az idült obstruktív bronchitis, ill. az ACE-gátlók mellékhatásaként jelentkező köhögés. A gyakorlat szempontjából fontos, hogy minden olyan betegben, akinek a kórelőzményében nem szerepel dohányzás, ACE-gátló szedés, asthma bronchiale, kizárható továbbá a postnasalis csorgás és az eosinophil bronchitis is és negatív a mellkas-röntgenvizsgálat, mindig fel kell vetnünk a GERD lehetőségét.

Egyes felmérések szerint a rekedtség (amely laryngitis következménye) a GERD leggyakoribb fül-orr-gégészeti megjelenése. A GERD-del összefüggő laryngitis még „posterior”, „savas” vagy „peptikus” laryngitis néven is ismert. Az átlagos népességhez képest GERD esetében kb. kétszeres a laryngitis (rekedtség) kockázata.

A gyakorlat szempontjából vélhetően az asthma-

reflux szindróma a legfontosabb kérdés. Fiatal betegek éjszakai refluxa esetén nő az asthma kockázata; fordítva pedig: minden súlyos, a szokásos kezeléssel nehezen uralható asthma esetében gondolnunk kell az asthma-reflux szindróma lehetőségére.

### Mi újat hozott a Montreal-meghatározás és -osztályozás?

A GERD új meghatározásának és osztályozásának lehetséges előnyeit a 1. táblázat foglalja össze. Az új osztályozás és nevezéktan olyan egységes megközelítést jelent, amely megkönnyíti a nemzetközi tudományos együttműködést és a klinikai eredmények egységes értelmezését. Az új osztályozás egyértelművé teszi a GERD kórisméjének feltételeit, segíti a Barrett-nyelőcső egységes megítélését. Az új megközelítés a korábbi morfológiai szemléletű, endoszkópialapú szemlélet helyett merőben új, tünetvezérelt szemléletet nyújt a mindennapi gyakorlat számára. A GERD új meghatározása és osztályozása a gyakorló orvos számára is megkönnyíti és egyszerűsíti a tájékozódást. Az új megközelítés hangsúlyozza, hogy típusos refluxos tünetek megléte esetén endoszkópia nélkül is kimondható a GERD kórisméje. Az új szemlélet az alapellátásban jól alkalmazható: az esetek legnagyobb részében a tünetvezérelt megközelítés kiválthatja a részletes kivizsgálást<sup>5, 9, 23</sup>.

#### 1. táblázat. A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) Montreal-osztályozásának előnyei

A GERD új megközelítése  
 A klinikai eredmények egységes értelmezése  
 Egyértelművé teszi a GERD kórisméjének feltételeit  
 Egységesíti a Barrett-nyelőcső kórisméjét  
 A régi morfológiai szemléletű, endoszkópialapú megközelítés helyett beteg- és tünetvezérelt szemléletet nyújt  
 A gyakorló orvos számára egyszerűsíti a GERD kórisméjét és osztályozását  
 Extraoesophagealis kórképek egyértelmű csoportosítása

### Kórisme

A GERD kivizsgálása során a következő kérdésekre kell választ keresnünk: a) valóban reflux okozza-e a tüneteket; b) milyen fokú a nyálkahártya-károsodás; c) igazolható-e szerkezeti elváltozás, szövődmény.

### Tünetvezérelt kórisme

A gyomorégés és a savas visszaáramlás (regurgitáció) jellegzetes tünetek, fennállásuk esetén akár el is kerülhetők a diagnosztikus vizsgálatok. Ez a tüneteken alapuló kórisme, amelyet az új, Montreal-osztályozás is

hangsúlyoz. A tüneteken alapuló kórismét validált kérdőívek használata (pl. Request, Mayo-GERDQ) segítheti. Oesophagealis szövődmény jelenlétére (fekély, szűkület, Barrett-nyelőcső, adenocarcinoma) az „alarm” tünetek hívhatják fel a figyelmet. Ugyanakkor fontos kiemelni a „néma” (silent) GERD” jelentőségét, hiszen sok esetben épp a kórkép tünetszegénysége (nem áll fenn a beteget zavaró tünet-tünetcsoport) teremti meg a lehetőséget a szövődmények kialakulására.

### Terápiás teszt

Típusos tünetek esetén a kórismét megerősíti a savszekréció-gátló kezeléssel elérhető tünetmentesség. Az ún. protonpumpagátló (PPI) terápiás teszt (ex juvantibus elkezdett PPI adására észlelt kedvező terápiás válasz) sok esetben hasznos, érzékeny, olcsó módszer. A teszt időtartama típusos tünetek esetén 2 hét, elvégzéséhez alapdózisú PPI adása szükséges.

Extraoesophagealis megjelenés gyanúja esetén az alap kardiológiai, fül-orr-gégészeti, ill. pulmonológiai vizsgálatok elvégzése szükséges. Organikus eltérés kizárása esetén a PPI-teszt a következő lépés. A teszt időtartama extraoesophagealis tünetek fennállásakor hosszabb: mellkasi fájdalom esetén 8 hét, légúti tünetek (köhögés, asthma) esetén 3 hónap. Ilyenkor emelt adagú (napi 2-szer alapdózis) PPI szerrel végzendő a terápiás teszt<sup>10, 12</sup>. Ha a PPI-terápiás teszt ellenére a panaszok fennállnak, eszközös kivizsgálás szükséges.

### Endoszkópia

Ha GERD gyanúja esetén kivizsgálást kezdeményezünk, az elsődleges vizsgálat az endoszkópia. A refluxoesophagitis súlyossági stádiumának meghatározásában, a szövődmények felismerésében, az elkülönítő kórismében nélkülözhetetlen eljárás. A refluxoesophagitis súlyosságát ma a Los Angeles-beosztás (A–D stádiumok) alapján osztályozzuk.

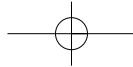
Hangsúlyozandó, hogy az esetek csaknem 2/3-ában nincs nyálkahártya-eltérés (ún. endoszkóposan negatív reflux, NERD).

Az endoszkópia elvégzése nem hagyható el: idős korban, frissen kezdődő refluxos tünetek, vésztünetek („alarm”) tünetek (dysphagia, fogyás, anaemia, haematemesis, ismétlődő hányás), nem megfelelő terápiás válasz, valamint gyakori relapsus esetén. Barrett-nyelőcső és/vagy dysplasia igazolását követően rendszeres endoszkópos ellenőrzés szükséges.

### A nyelőcsőbeli pH 24 órás monitorozása

A GERD kórisméjében a savas reflux legérzékenyebb, legbiztonságosabb vizsgálatmódja. A pH-monitorozás indokolt lehet az endoszkóposan negatív reflux (NERD) gyanúja esetén, valamint akkor, ha a panaszok kiváltásában bizonytalan a reflux szerepe. Többcsatornás változatával a proximális reflux jelenléte is igazolható. Nem alkalmas ugyanakkor a gyengén savas, a nem savas, valamint a biliaris reflux jelenlétének igazolására.





#### *Többsatornás intraluminalis pH-impedancia-mérés*

Az utóbbi években egyre inkább teret nyer a hagyományos pH-metriával szemben, hiszen segítségével a nyelőcső-pH mérése mellett a lenyelt falat (bolus) tranzitideje, ill. annak halmazállapota is meghatározható. Alkalmazásával különbséget lehet tenni savas és nem savas, folyadék- és gázreflux között, valamint a reflux-epizódok proximális kiterjedése is meghatározható.

#### *A nyelőcsőbeli bilirubin 24 órás monitorozása*

Az alkáliás/biliaris reflux legérzékenyebb vizsgálómódszere, amelynek során száloptikás szonda segítségével a refluxátum színének fotometriás mérésével bizonyítható az epés reflux jelenléte. Javallatai: megfelelő savszekréciót gátló kezelés ellenére fennálló panaszok vagy ismételt visszatérésük; szövődményes GERD.

#### **Nyelőcső-manometria**

A manometriás vizsgálattal a nyelőcső tubularis részének és záróizmának motilitása vizsgálható. A vizsgálathoz a nyelőcsőbe helyezett folyadékperfúziós vagy szilárd mérőfejes szondát és az ezekhez kapcsolt számítógépes nyomásmérő rendszereket használunk. Segítségével bizonyíthatók a GERD-re jellemző motilitási zavarok: az alsó nyelőcső-záróizom (LES) alacsony nyomása és megnyúlt relaxációja, valamint a nyelőcsőtest perisztaltikus tevékenységnek károsodása. A vizsgálómódszer nem része a GERD rutin diagnosztikájának.

#### Javallatai:

- antireflux műtét javallatának felállítása (elsődleges javallat),
- GERD progresszív esetei,
- kezelésre rezisztens GERD,
- gyakori visszatérés (relapsus),
- atípusos GERD felismerése,
- nem szíveredetű mellkasi fájdalom elkülönítő kórisméje.

A nyelés röntgenvizsgálata (báriumkontrasztos oesophagographia)

A módszer háttérbe szorult, javallati köre módosult. Ma elsősorban digitális sorozat-képrögzítéssel vagy video-képrögzítéssel érzékenyített formája használatos.

#### Javallatai:

- dysphagia elkülönítő kórisméje (elsődleges javallat),
- szövődményes GERD,
- antireflux műtét javallatának felállítása (hiatus hernia mérete, elhelyezkedése),
- atípusos GERD.

#### **A nyelőcső-szenzitivitás vizsgálata**

Az idetartozó speciális vizsgálómódszerek (pl. Bernstein-teszt különböző formái, ballondisztenziós teszt) a nyelőcső hiperszenzitivitásának, ill. refluxme-

chanizmusok (oesophago-cardialis reflex, oesophago-bronchialis reflex) által generált extraoesophagealis tünetek/szövődmények bizonyítását teszik lehetővé.

A klinikai gyakorlatban a GERD és az extraoesophagealis tünetek közötti összefüggések egyértelmű bizonyítása gyakran nehéz: az extraoesophagealis tünetek mellett az esetek csupán 30–40%-ában vannak egyidejű típusos refluxos tünetek (gyomorégés, savas visszaáramlás), míg egyidejű endoszkópos reflux-oesophagitis az esetek kevesebb mint 10–15%-ában igazolható<sup>17</sup>.

Jóllehet, a 24 órás ambuláns pH-monitorozás, újabban pedig a 24 órás impedancia-pH-monitorozás a GERD kórisméjének „arany standardja”, extraoesophagealis tünetek esetében azonban, ha csak a szokványos egyelektródos pH-mérésre kerül sor, reflux csupán az esetek 20–30%-ában igazolható. A kétsatornás pH-mérés bevezetésével a distalis és a proximális nyelőcső egyaránt vizsgálható, így az extraoesophagealis tünetek vizsgálatakor javítható a pH-mérés érzékenysége<sup>14</sup>, míg a többsatornás pH-impedancia-mérés segítségével az extraoesophagealis tünetek kiváltásában fontos szerepet játszó gyengén savas reflux kóroki szerepe is bizonyítható.

A klinikai gyakorlatban a tapasztalati PPI-teszt a legelfogadottabb és legolcsóbb körjelző módszer, amely egyben a legszélesebb körben is hozzáférhető (házi orvos is elvégezheti!). A további körjelző módszerek alkalmazása csak a hatékony savszekréció-gátló kezelésre nem megfelelően reagáló esetekben indokolt. A nyelőcsőfunkciós vizsgálatok a megfelelő klinikai tapasztalattal rendelkező centrumokban állnak rendelkezésre.

#### **Kezelés**

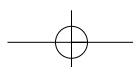
A GERD kezelése étrendi és életmódbeli változtatásokból, gyógyszeres kezeléssel, valamint sebészeti megoldásból állhat. A kezelés során nemcsak az oesophagitis gyógyulására, hanem a lehető legteljesebb tünetmentességre kell törekednünk.

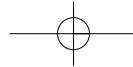
#### **Konzervatív kezelés**

Az életmódbeli tanácsok ajánlásakor fontos szem előtt tartanunk azt, hogy a betegek jelentős része nem képes azok megtartására. Önmagukban rendszerint csak az enyhe esetekben elégségesek, ugyanakkor vizsgálati adatok bizonyítják, hogy alkalmazásukkal jelentősen növelhető a gyógyszeres kezelés hatékonysága és csökkenthető a műtét utáni relapsus valószínűsége<sup>16</sup>.

#### **Rövid távú gyógyszeres kezelés**

A GERD gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és a LES működésének prokinetikus szerekekkel történő befolyásolása, valamint savszekréció-gátlók alkalmazása jön szóba.





A jelenleg rendelkezésre álló prokinetikus szerek (metoclopramid, domperidon), vagy a közeljövőben esetleg bevezetésre kerülő hatóanyagok (pl. GABA-B-receptor-agonista baclofen analógok) hatékonysága rendszerint nem megfelelő. A hagyományosan alkalmazott prokinetikus szerekkel szemben gyakori a tolerancia kialakulása, a baclofenanalógok rutinszerű alkalmazásának pedig határt szabnak a mellékhatások.

A fentiek miatt az elsődleges terápiás célt ma az jelenti, hogy a gyomor savszekréciójának gátlásával, ill. enyhe esetekben savközömbösítők vagy nyálkahártya-bevonó szerek alkalmazásával védjük meg a nyelőcsövet a refluxátum irritatív hatásától.

A gyomor sósavvelválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetyl-kolin és a gasztrin, amelyek egymással összefüggenek. A savtermelés végső lépcsőjét a  $H^+/K^+$ -ATP-áz, az ún. „protonpumpa” jelenti. A klinikai gyakorlatban a savszekréció-gátlás terápiás hatékonysága messze felülmúlja a savközömbösítőktől és a bevonó szerektől várható eredményt. A hatékony savszekréció-gátlás képezi a savfüggő betegségek kezelésének alapját.

A savszekréciót gátló szerek közül ma a GERD kezelésére elsődlegesen a protonpumpagátló (PPI) szerek használatosak. A PPI-k szelektíven és irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a  $H^+/K^+$ -ATP-áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. A PPI-kezelés a GERD minden stádiumában hatékonyabb, mint a  $H_2$ -receptor-antagonista ( $H_2RA$ ) terápia.

A  $H_2$ -receptor-antagonisták rövid távon hatékonyan csökkentik a bazális és a serkentett gyomorsav-elválasztást. Hátrányuk viszont a velük szemben viszonylag gyorsan, legkésőbb 1 hónapon belül kialakuló tolerancia, amely alkalmatlanná teszi őket a GERD hosszú távú kezelésére<sup>(4)</sup>. Alkalmazásuk ezért csak a GERD enyhe, időszakos („on-demand”) kezelést igénylő esetekben javasolható.

Az antacidák (savközömbösítő szerek) gyors hatáskezdetük miatt átmenetileg hatékonyan csökkenthetik a gyomorégést, de legfőbb hátrányuk a rövid hatástartam, amely miatt tartós kezelésre nem alkalmasak. Gyakori alkalmazásuk fokozhatja a savtermelést („rebound” hiperszekréció) és szisztémás alkalózist okozhatnak.

Az alginátok a GERD enyhe és közepes súlyos, szövődménymentes formáiban és a gyomorégés gyors enyhítésére alkalmazhatók. A hagyományos antacidákhoz képest (amelyek kémiai módon semlegesítik a gyomorsavat), az alginátok legfőbb aktív összetevője a nátrium-alginát (alginsav), amelyet bizonyos algafajok állítanak elő. Az alginátok legfőbb tulajdonsága a géliképzés: a nyelőcső-nyálkahártya bevonása révén barrierként védőhatású<sup>3, 19, 20</sup>.

Az antacidák és alginátok alkalmazása a  $H_2RA$ -ke-

zeléshez hasonlóan a GERD enyhe, valamint alkalmoszerű („on-demand”) kezelést igénylő esetekben javasolható.

A gyógyszeres kezelés során két felfogás ismert. A nemzetközi és a hazai ajánlások a kezdettől fogva PPI-kezelésen alapuló leépítő („step-down”) kezelést részesítik előnyben a felépítő („step-up”) szemben (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés) (2. ábra).

#### Fenntartó kezelés

A jelentős recidívaarány miatt általában fenntartó kezelés is szükséges. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonyan bizonyuló savszekréció-gátlásra kell törekednünk. A fenntartó kezelést megegyezik a leépítő („step-down”) kezeléssel, amelynek során csökkentett dózisú PPI- vagy  $H_2RA$ -kezelésre térhetünk át.

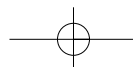
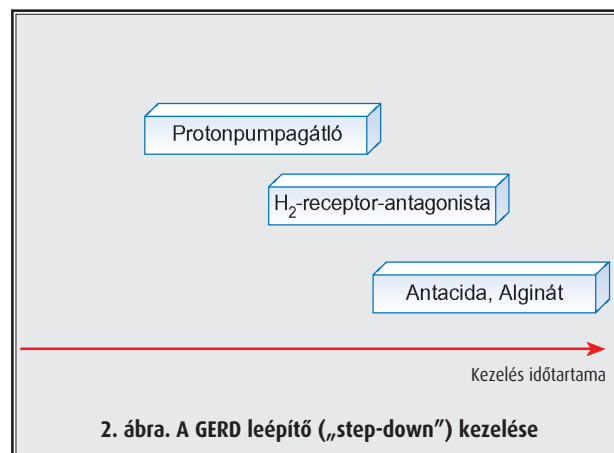
Enyhe, ritkább jelentkező GERD-tünetek, ill. remisszióban lévő NERD esetében elfogadható álláspont az ún. alkalmoszerű („on-demand”) kezelés, amelynek során a PPI és a  $H_2RA$  egyaránt hatékonyak lehetnek.

#### Szövődménymentes GERD kezelése

A gyógyszeres kezelés során a nemzetközi és a hazai ajánlások a PPI-szerek fokozatos dóziscsökkentésén alapuló, leépítő („step-down”) kezelési stratégiát írják elő (2. ábra). Szövődménymentes esetekben ez alapdózisú PPI-szer adását jelenti. A tünetmentesség elérését követően 2–4 héttel a dózis felezhető, majd további tünetmentesség esetén megkísérülhet a PPI-szer teljes elhagyása, és áttérés az igény szerinti, alkalmoszerű („on-demand”) kezelési stratégiára. Ennek során egyéb gyógyszercsoportok (pl.  $H_2RA$ , antacidák, alginátok) alkalmazása is lehetséges.

#### Szövődményes GERD kezelése

A szövődményes GERD (ulcus, strictura-stenosis, Barrett-oesophagus, adenocarcinoma) kialakulására az ún. vészjelző („alarmírozó”) tünetek (dysphagia, ody-



nophagia, vérzés, anaemia, fogyás) hívhatják fel a figyelmet. Oesophagealis szövődmények esetén a kiinduló terápiát mindig az emelt dóziszú (napi 2-szer alapdózis) PPI-kezelés jelenti. Az esetek túlnyomó többségében ennek tartós, hosszú távú alkalmazása szükséges. Bár a szövődményes GERD esetében is a terápiás elv a leépítő („step-down”) kezelési stratégia, a gyakorlatban még az alapdózisú PPI adására is csak az esetek töredékében van lehetőség. További dóziscsökkentés, a PPI elhagyása, ill. egyéb szerek (H2RA, antacidák, alginát) alkalmazása csaknem mindig relapsushoz és a szövődmények súlyosbodásához vezet.

A Barrett-nyelőcső kezelésében két fő szempontot kell szem előtt tartanunk: 1. a Barrett-nyelőcső kialakulásának alapjául szolgáló refluxoesophagitis kezelése; 2. az adenocarcinoma kialakulásának megelőzése. A kezelés alapja a hatékony kétszeres dóziszú PPI. A hámdysplasia kialakulásának igazolására endoszkópos ellenőrzés (endoszkópos surveillance) szükséges.

#### Atípusos-extraoesophagealis tünetek kezelése

Atípusos-extraoesophagealis tünetek esetén a helyes kórisme felállításához nagy segítséget nyújt a megfelelően alkalmazott PPI-teszt. Jelenleg a 8–12 hétig alkalmazott, napi kétszeres dóziszú PPI-kezelés képes a GERD extraoesophagealis megjelenéseinek kezelését. Megfelelő klinikai válasz ellenére a fenntartó kezelés során is többnyire emelt dóziszú PPI-kezelésre van szükség<sup>23, 24</sup>. A PPI-kezelés nemcsak a típusos refluxos, hanem a fül-orr-gégészeti tünetek kezelésében is hatékonyabb, mint a H2RA<sup>34</sup>.

A PPI nem minden esetben hatékony a pharyngolaryngo-bronchialis tünetek kezelésében. Az emelt dóziszú PPI-kezelés legjobb esetben is csupán az esetek kevesebb mint 50%-ában eredményez érdemi klinikai javulást, amely megerősíti azt, hogy extraoesophagealis formákban a GERD nem az egyetlen kórélettani háttér, hanem többtényezős (multifaktoriális) eredetről van szó. A többtényezős kórélettani háttérrel magyarázható az is, hogy egyes metaanalízisek alapján, extraoesophagealis formákban a nagy dóziszú PPI- és a placebokezelés hatékonysága nem különbözik egymástól<sup>6</sup>.

Az extraoesophagealis tünetek többtényezős eredete miatt különösen fontos azoknak a betegeknek a gondos kiválasztása, akik várhatóan jól válaszolnak a hatékony savszekréció-gátló (PPI-) kezelésre, de akár a sebészi fundoplicatióra<sup>11, 13, 15, 21, 25</sup>.

#### A kezelés sikertelenségének okai

A kezelés sikertelenségének legfőbb oka a helytelen kórisme. Ilyenkor rendszerint más jellegű motilitási zavarról (pl. meglasztult gyomorürülésről, achalasia cardia), másrészt organikus okról (pl. nagyméretű hiatus hernia, nyelőcső-diverticulum) lehet szó. Az organikus okok között különleges helyet foglal el a másodlagos GER, amikor a reflux passzázszavart okozó fo-

lyamat (pl. térszűkítés) tüneteként jelenik meg. Idős betegek első alkalommal jelentkező súlyos oesophagitis esetén mindig gondolnunk kell gyógyszerek (pl. antibiotikumok: doxycyclin, clindamycin; nem szteroid gyulladásgátló; káliumsó; vas-szulfát; chinidin; biszfoszfónát) által okozott ún. „pill” oesophagitisre. A kezelés sikertelensége esetén a beteg nem megfelelő együttműködését is számításba kell vennünk.

#### A Barrett-nyelőcső kérdései

A nyelőcső-adenocarcinoma kialakulásának kockázata Barrett-nyelőcsőben jelentős (30–125-szörös). A hengerhám-metaplasia típusai közül a rákkeltekzés szempontjából az intestinalis típus jelent fokozott kockázatot. A metaplasia mellett a dysplasia jelenléte és foka határozza meg a további döntést. Barrett-nyelőcső területén igazolt intestinalis típusú hengerhám-metaplasia esetén endoszkópos ellenőrzés (surveillance) kötelező<sup>7, 22</sup>. Dysplasia jelenléte esetén törekedni kell annak megszüntetésére, ill. progressziójának megakadályozására. Ennek elérésére jelenleg a leghatékonyabbnak tartott kezelési eljárás a hámtérület endoszkópos ablatiója. Mivel Barrett-nyelőcső fennállása esetén az antireflux barrier funkció rendszerint súlyosan károsodott, ezért a progresszió és az ablatio utáni relapsus megelőzésében fontos szerepe van az antireflux műtét elvégzésének, ill. az emelt dóziszú fenntartó PPI-kezelésnek.

Az endoszkópia kiegészítő eljárásai:

- vitális festés,
- nagyító endoszkópia,
- biopszia 4 kvadránsból, 1-2 cm-enként,
- „big-particle” biopszia,
- kiegészítő citológiai, ill. génkimutatási módszerek.

Az endoszkópia gyakorisága Barrett-nyelőcső esetében:

- Ha nincs dysplasia: 2-3 évente.
- Enyhe dysplasia: ha oesophagitishez társul, 3 havi intenzív hatékony savszekréció-gátló (PPI) kezelés, majd ismételt endoszkópia és biopszia. Ha továbbra is fennáll az enyhe dysplasia: évente endoszkópos ellenőrzés.
- Súlyos dysplasia: ismételt vizsgálat, citológiai véleményezés (ha lehetséges, „big-particle” biopszia). Ha megerősítést nyer a súlyos dysplasia: endoszkópos vagy sebészi reszekció.

Szövődményes (enyhe dysplasia) Barrett-nyelőcső igazolt GERD esetén az antireflux műtét javallatát erősíti. Ilyen esetben is szükséges az endoszkópos követés (surveillance). Barrett-nyelőcső esetében a kevert (savas és biliaris) reflux igazolása az antireflux műtét javallatát erősíti.



## Sebészi kezelés

### Az antireflux műtét javallatai

Súlyos, gyógyszeres kezelésre refrakter GERD esetében, valamint szövődmények megjelenésekor műtéti beavatkozás mérlegelendő. Az antireflux műtét fontosabb javallatait a 2. táblázat foglalja össze.

A hatékony savszekréció-gátló kezelésre adott korábbi jó válasz esetén rendszerint nagyobb az antireflux műtét sikeressége. Az antireflux műtét hatékonysága összességében vélhetően megegyezik a tartós savszekréció-gátló kezeléssel<sup>2, 18, 32</sup>.

#### 2. táblázat. Az antireflux műtét javallatai

Eredményes rövid távú kezelést követő megfelelő fenntartó kezelés ellenére a kórkép és a tünetek visszatérése  
Folyamatos savszekréció-gátló igény: „PPI-függés”  
Fiatal életkor és tartós gyógyszerigény  
Hatékony savszekréció-gátló kezelés ellenére kialakuló volumenreflux  
Szövődmények megjelenése megfelelő savszekréció-gátló kezelés ellenére (légúti szövődmények, Barrett-nyelőcső, szűkület)  
Igazolt biliaris reflux  
Szociális javallat

Az antireflux műtét fontosabb feltételei:

- igazolt és kivizsgált GERD (beleértve a nyelőcső funkcionális diagnosztikáját is),
- a megfelelően alkalmazott fenntartó kezelés elégtelenségének, a gyógyszerigény megítélésének ajánlott időtartama minimum 6 hónap,
- légúti szövődmények esetén légzésfunkciós vizsgálat végzése szükséges,
- a beteg tájékoztatása az esetleges szövődményekről, vagy a műtétet követő tünetekről (átfúródás, dysphagia, nehezített felbőgés, „gas-bloating” szindróma, hasmenéssel járó ún. „de-nervációs” szindróma).

### Az antireflux műtét előtti kivizsgálás követelményei

Az antireflux műtét előtt a megfelelő javallatok fennállása esetén is részletes kivizsgálás szükséges (endoszkópia, 24 órás pH-monitorozás, manometria, nyelési röntgenvizsgálat). A vizsgálatok a helyes kórisme igazolása mellett a funkcionális zavar mértékének meghatározása révén az antireflux műtét típusának kiválasztását is elősegítik.

Szövődményes esetekben további speciális kórjelző eljárások is indokoltak (nyelőcső- és gyomorszcinigráfia, Bilitec-mérés, légzésfunkciós vizsgálatok).

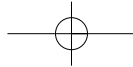
A részletes kivizsgálás mellett az antireflux műtét végzésének fontos követelménye a nyelőcsőműtétek terén való megfelelő jártasság.

## Irodalom

1. **Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, Vaezi MF:** Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 470-478.
2. **Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fisichella PM:** The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS* 2010; 14: 332-341.
3. **Dettmar PW, Sykes J, Little SL, Bryan J:** Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 275-283.
4. **Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE:** Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625-632.
5. **Flook N, Jones R, Vakil N:** Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: putting the Montreal definition into practice. *Can Fam Physician* 2008; 54: 701-705.
6. **Gatta L, Vaira D, Sirrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N:** Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 385-392.
7. **Gilbert EW, Luna RA, Harrison VL, Hunter JG:** Barrett's esophagus: a review of the literature. *J Gastroenterol Surg* 2011; 15: 708-718.
8. **Herbella FA, Patti MG:** Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3745-3749.
9. **Hersényi L:** A GERD új osztályozása. *Magy Belorv Arch* 2008; 61 (suppl. 1): 103-105.
10. **Hopkins C, Yousaf U, Pedersen M:** Acid reflux treatment for hoarseness. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005054.
11. **Ip S, Tatsiolni A, Conant A, Karagozian R, Fu L, Chew P, Raman G, Lau J, Bonis P:** Predictors of clinical outcomes following fundoplication for gastroesophageal reflux disease remain insufficiently defined: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 752-758.
12. **Johnson DA:** Medical therapy of reflux laryngitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 589-593.
13. **Kamal A, Vaezi MF:** Diagnosis and initial management of gastroesophageal complications. *Best Pract Res Gastroenterol* 2010; 24: 799-820.
14. **Karoui S, Bibani N, Sahtout S, Zouiten L, Kallel L, Matri S, Serghini M, Ben Mustapha N, Boubaker J, Besbes G, Filali A:** Effect of pantoprazole in patients with chronic laryngitis and pharyngitis related to gastroesophageal reflux disease: clinical, proximal, and distal pH monitoring results. *Diseases of the Esophagus* 2010; 23: 290-295.
15. **Khan A, Cho I, Traube M:** Patients with throat symptoms on acid suppressive therapy: do they have reflux? *Dig Dis Sci* 2010; 55: 346-350.
16. **Kinoshita Y, Ashida K, Miwa H, Hongo M:** The impact of lifestyle modification on the health-related quality of life of

- patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1106-1111.
17. **Koufman J, Belafsky PC, Bach KK, Daniel E, Postma GN:** Prevalence of oesophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112: 1606-1609.
  18. **Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Hatlebakk J, Lind T, Junghard O:** Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008; 57: 1207-1213.
  19. **Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI:** Revis Article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 669-690.
  20. **Marewijk C, Mujokovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW:** Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 215-225.
  21. **Moore JM, Vaezi MF:** Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 389-394.
  22. **Oh DS, De Meester SR:** Pathophysiology and treatment of Barrett's oesophagus. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3782-3772.
  23. **Pace F, Bazzoli F, Flocca R, Di Mario F, Savarino V, Vigneri S, Vakil N:** The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 394-408.
  24. **Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D:** Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 135-138.
  25. **Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP:** Review article: reflux and its consequences-the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (suppl 1): doi 10.1111. (epub ahead of print).
  26. **Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L:** Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis* 2009; 27: 38-44.
  27. **Pregun I, Herszényi L, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Altorjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z:** A gastroesophageal refluxbetegség keletkezésének legújabb szempontjai. *Orv Hetil* 2009; 150: 1883-1887.
  28. **Róka R, Rosztóczy A, Izbéki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T:** Prevalence of respiratory symptoms and disease associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; 71: 92-96.
  29. **Rosztóczy A, Vass A, Izbéki F, Nemes A, Rudas L, Csanády M, Lonovics J, Forster T, Wittmann T:** The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations. *Int J Cardiol* 2007; 118: 62-68.
  30. **Rosztóczy A, Makk L, Izbéki F, Róka R, Somfay A, Wittmann T:** Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion* 2008; 77: 218-224.
  31. **Székely H:** Antacidák és algináttípusú készítmények az enyhe refluxbetegség kezelésében. *Magy Belorv Arch* 2011; 64: 17-24.
  32. **Thijssen AS, Broeders IAMJ, de Wit GA, Draaisma WA:** Cost-effectiveness of proton pump inhibitors versus laparoscopic Nissen fundoplication for patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review of the literature. *Surg Endosc* 2011; 13 April, DOI: 10.1007 (epub ahead of print).
  33. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R:** The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
  34. **van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J:** Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001095.

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



## HOL VAN ÉS MEDDIG TART A GYAKORLÓ ORVOS FELELŐSSÉGE AZ ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐK VONATKOZÁSÁBAN?

Dr. Gasztonyi Beáta

Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerző formabontó közleményében kívánja felhívni a figyelmet az utóbbi években oly divatosá vált étrend-kiegészítők árnyoldalára, elismerve azt, hogy orvosként nehéz naprakészen felkészülni valamennyi étrend-kiegészítő hatás- és mellékhatásspektrumából. A közlemény kitér az étrend-kiegészítők valós értékeire, piacra kerülésük jogi szabályozására, külön foglalkozik a potenciafokozóként reklámozott, a testtömeg csökkentésre javasolt termékek, valamint a gyógynövények kérdéskörével.

**Kulcsszavak:** étrend-kiegészítők, mellékhatás

**Gasztonyi B: WHERE IS, AND HOW LONG WILL PRACTITIONER'S RESPONSIBILITY LAST, IN THE CASE OF DIETARY SUPPLEMENTS?**

**SUMMARY:** This paper is not a classical review. The only purpose of it is to keep on eye on some of the drawbacks of the dietary supplements what became so popular over the last few years all over the world. These substances have a highly positive opinion in the common knowledge, based upon advertisements and the praises accessible on the internet. Both the healthy population and the patients are keep asking the physicians about this topic, awaiting recommendations and clarifications, but honestly, the medical staff are usually not prepared well about these informations. In order to have a look well over this field, we have to practice self-criticism, as we acknowledge that it is impossible, as a physician, to know all the up-to-date information of the full spectrum of the effects and side effects of the dietary supplements, thereby we aimed this paper to clarify some questions about the unfavorable side of these materials.

**Keywords:** dietary supplements, side effects

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 203–207.

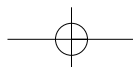
Előrebocsátom, hogy az alábbi közlemény nem felel meg a hagyományos publikációk – sem szakmai, sem formai – követelményeinek. Nem cég által szponzorált, elfogult véleményt reprezentáló, sőt még csak nem is népszerű. Célja nem más, mint felhívni a figyelmet az utóbbi években oly divatosá vált étrend-kiegészítők árnyoldalára. Azért, hogy ne csak az interneten elérhető dicshimnuszok legyenek a köztudatban, hanem hogy meghallgattassék a másik fél is. Mindezek mellett egy kis önkritikát is gyakorlok, amikor elismerem, nem lehet orvosként követni és naprakészen felkészültnek lenni valamennyi étrend-kiegészítő hatás- és mellékhatásspektrumából, annak ellenére, hogy a betegek és az egészséges laikusok is elsősorban minket keresnek meg kérdéseikkel. Vajon tudunk-e teljes meggyőződésből ajánlani étrend-kiegészítőket betegeinknek, vagy elfogulatlanul lebeszélni őket róla? Ahhoz, hogy tisztán lássunk e témában, pár dolog tisztázásra vár.

### Az étrend-kiegészítők és piacra kerülésük szabályozása

Az étrend-kiegészítők, a hagyományos étrend kiegészítését szolgáló olyan élelmiszerek, amelyek koncent-

rált formában tartalmaznak tápanyagokat (vitaminokat és ásványi anyagokat) vagy egyéb élettani hatással rendelkező anyagokat. Ez utóbbiak lehetnek élelmiszerek és nem élelmiszer komponensek, mint például növények, gyógynövények, növényi kivonatok, izolált, vagy szintetikus hatóanyagok, állatokból, mikroorganizmusokból, gombákból nyert kivonatok, hatóanyagok stb. Céljuk és feladatuk az étrendből hiányzó anyagok pótlása. Az étrend-kiegészítők fogyasztói szempontból gyógyszereszerű termékek.

Forgalmazásuk feltételeit a 37/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet szabályozza. Tény, hogy a vegyületek, növények stb. felhasználható forrására, minőségére, koncentrációjára vonatkozóan sem a nevezett rendelet, sem a rendelet alapjául szolgáló uniós joganyag (2002/46/EK irányelv) nem ad információkat. Az étrend-kiegészítők piacra bocsátása jelenleg nincs engedélyhez kötve<sup>13</sup>. Régebben csak az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) engedélyével rendelkező étrend-kiegészítők kerülhettek forgalomba. Az Európai Unióhoz történt csatlakozásunk után a két jogrend harmonizációjának következtében, a szabályok liberalizációjával gyakorlatilag korlátozás nélkül kerülhetnek be termékek országunkba. Je-





lenleg – legkésőbb a forgalomba hozatal napján – csak bejelentési kötelezettség van az OÉTI felé. Ha az OÉTI hivatalból vizsgálhatná a termékeket azok piacra kerülése előtt, feladat akadna bőven, hiszen átlagosan munkanaponként 5 új terméket jelentenek be<sup>14</sup>. Az interneten rendelhető, adott esetben az OÉTI-nél be nem jelentett termékek száma és biztonságossága csaknem ellenőrizhetetlen. Csupán a gyártó és a forgalmazó lelkiismeretétől függ, hogy az élelmiszer-előállítás szabályait betartja-e, hogy biztonságos élelmiszert forgalmaz-e. Kötelessége viszont az, hogy az étrend-kiegészítőt nyilvántartásba vételre bejelentse. Az OÉTI hatásköre szerint pedig „csak” nyilvántartásba veszi a terméket. A megtevesztések első lépése, hogy a termékben hinni akarók az OÉTI engedéllyel hirdetett termékekről azt gondolják, hogy azok biztonságosak. Csak hogy OÉTI engedély nincs, csakúgy, mint OÉTI engedélyszám sem. A terméken feltüntetett OÉTI szám a nyilvántartásba vétel sorszáma, és nem a megfelelőségből adódó engedély száma. Így fordulhat elő, hogy a kiindulási alapanyagok, az előállítás minőségi követelményei, a gyártási folyamatok, a végtermékek ellenőrzése és a garancia vonatkozásában sincs beépítve kontrollmechanizmus. A gyártó vagy forgalmazó felelősségérzete az egyedüli, amire apellálhatunk.

Szükségesek-e egyáltalán az étrend-kiegészítők? Az étrend-kiegészítők hasznosak lehetnek az orvos által igazoltan fennálló hiányállapotok, egyes krónikus, nem fertőző megbetegedések megelőzésében, az általános jó egészségi állapot fenntartásában, a betegség utáni lábadozás során az egészséges állapot hamarabbi elérésében, téli hónapokban az étrendből hiányzó anyagok pótlásában, illetve a speciális étrenden lévők (fogyókúrázók) táplálkozásának kiegészítésében<sup>14</sup>. De csak abban az esetben, ha ezt nem a klinikai vizsgálatokkal igazoltan ható gyógyszerek helyett, hanem kiegészítő, szupportív terápiaként alkalmazzuk, és ha az adott termékre vonatkozólag tudományos bizonyítékok is vannak. A tudományos bizonyítékok hiánya a következő kritikus lépés. A laikusok hajlamosak azt hinni, hogy a nagynevű professzorok nevével fémjelzett vagy a kimondhatatlan nevű, a keleti gyógymódokat művelő doktorok nevével reklámozott termékek megbízhatók. Akkor, amikor szinte mindenki az internetet használja, vajon hányan keresnek rá ezekre az étrend-kiegészítő kapcsán hirdetett nagyhírű (zömében távol-keleti) orvosokra? Ne csodálkozzunk, ha a Google és egyéb keresőprogramok nem adják ki tudományos tevékenységüket ...

Tovább fokozza a nehézséget az, hogy a termékek kiindulási alapanyaga kémiaiilag sokkomponensű, változékony összetételű, ennél fogva az állandó minőséget biztosítani nem tudják, így már csak a „hatóanyag” mennyiségének mérése is nehezített, amit tovább bonyolítanak az esetleges botanikai azonosítási problémák. Ha még mindehhez hozzávesszük a távoli „egzotikus” eredetű termékek veszélyeit, vagyis hogy nem ismerjük a növény tulajdonságait, azt, hogy eltérő élet-

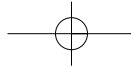
módunk, táplálkozási szokásaink miatt másként hathat ránk, akkor már teljes a káosz. Probléma továbbá az, hogy nincs előírás a maximálisan alkalmazható vitamin- és ásványianyag-szintekre vonatkozóan sem, és nincs vizsgálva hosszú távú mellékhatásuk sem. Sokszor szembesülünk azzal a paradox helyzettel, hogy betegek anyagi okokra hivatkozva nem tudják kiváltani orvoságaikat, miközben ennek többszörösét költik hatásosnak vélt étrend-kiegészítőkre.

Tudunk-e korrekt választ adni betegeknek, ha azzal a kérdéssel fordulnak hozzánk, hogy vajon mi a különbség azonos összetételű gyógyszer és étrend-kiegészítő között? Mielőtt válaszolunk, gondoljuk végig, hogy utóbbi esetében milyen információ van az indikációk, a terhesség, szoptatás alatti, gyermekkori alkalmazhatóság, a biztonságos alkalmazás időtartama, az interakciók és a mellékhatások szempontjából.

Bár a szabályok előírják, hogy mérgező növényeket, az immun-, a hormon-, az ideg-, a keringési és a reprodukciós rendszerre ható (nemi vágyat serkentő) gyógynövényeket nem tartalmazhatnak az étrend-kiegészítők<sup>14</sup>, azonban ebben a vonatkozásban is „léket kap” helyenként a rendszer. A Magyar Nemzet hasábjain 2010. szeptember 13-án jelent meg az „Emberkísérlet gyanúja” című írás, amely lerántotta a leplet. A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karának független szakemberei vizsgálataik során 53 terméket találtak, amelyeket potencianövelőként vagy ilyen hatást sejtetve kínáltak. Megállapították, hogy közülük 25 illegálisan került a hazai piacra, ugyanis nem jelentették be az OÉTI-nél. Tíz étrend-kiegészítőt vettek vizsgálat alá, közülük hatban szintetikus gyógyszerhatóanyagot találtak, noha a jogszabályok szerint ilyen étrend-kiegészítők nem tartalmazhatnak. További két termékben mutattak ki csomagoláson fel nem tüntetett koffeint és johimbint, amelyek közül ez utóbbi hazánkban gyógyszerként volt forgalomban, de már nem használják.

### Potenciafokozóként reklámozott termékek

A potenciafokozóként propagált növényi készítmények, étrend-kiegészítők keletje és a hamisítások gyakorisága nagymértékű. Már nem sokkal az első foszfodiészteráz-gátló szildenafilfil 1998-as piacra kerülését követően megjelentek az étrend-kiegészítők szennyezései. Egy 2004-ben publikált amerikai közlemény szerint 40 vizsgált potencianövelő étrend-kiegészítő termék fele tartalmazott szildenafilfil, tadalafil vagy vardenafil, a vegyületek mennyisége több esetben elérte vagy meghaladta a hatóanyagok terápiás adagját<sup>11</sup>. Szerencsére már Magyarországon is megjelentek az első vizsgálatok<sup>2</sup>, amelyek során célul tűzték ki, hogy az étrend-kiegészítőkből található foszfodiészteráz-gátlók kimutatására alkalmas gyors, megbízható analitikai protokollt dolgozzanak ki, és vizsgálják be a hazánkban elérhető 53 potenciafokozó terméket. Felhívták a figyelmet arra, hogy a foszfodiészteráz-gátlókkal



történő hamisítás azért kiemelten veszélyes, mert a hatóanyagcsoport alkalmazása egyes betegcsoportokban a szív- és érrendszeri események rizikóját fokozhatja, szív- és érrendszeri eltérések (magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, ájulás, szélütés, szabálytalan szívverés, mellkasi fájdalom, hirtelen szívhalál, szívroham vagy az agyi vérellátás csökkenése) kialakulásához vezethet. További kockázatként azonosították azt a tényt, hogy amennyiben a potenciazavar hátterében szív- és érrendszeri kórkép áll, abban az esetben a merevedési zavar tüneti kezelése elfedi a valódi okot, ami a szakemberhez fordulás késedelméhez, vagy akár az oda el nem jutáshoz vezet<sup>2</sup>.

Jogosan vetődik fel, ha a merevedési zavarok enyhítésére önmagukban nem elegendők az étrendi változtatások, akkor az étrend kiegészítése egyáltalán miért lenne alkalmas a probléma megoldására?

### Testtömegcsökkentésre javasolt termékek

Az elhízás negatív társadalmi megítélése miatt az ún. fogyókúrás termékek képezik az egyik legdivatosabb termékcsoporthoz a vásárlók körében. Mivel a pirulával biztosított testsúlycsökkenés kevésbé megerőltető, mint az életmód szükség esetén akár drasztikus megváltoztatása, valamint a pirulák egyszerűen, könnyen, recept nélkül is hozzáférhetők, gyakran alkalmazott kiegészítők. Természetes – és tévesen – biztonságos kezelésnek gondolják.

A fogyókúrás étrend-kiegészítők egyik válfaja az anyagszere felgyorsításával, ezáltal az energialeadás növelésével (pl. citrus aurantium, quarana, koffein, maté tea stb.), másik a jóllakottság érzését keltve (guargumi, glucomannan, útifű stb.) hat. A zsírfelszívódást gátló hatásúnak hirdett fogyasztószerek közül a rák és a kagyló kيتينpáncéljából kivont kitozan nevű poliszacharid azáltal okozhat fogyást, hogy mint élelmi rost, késlelteti a gyomorürülést, növeli a jóllakottságot, víz- és hashajtó hatású<sup>1,7</sup>. Megváltoztatja az epe-sav összetételét<sup>9</sup> és csökkenti a zsírok emészthetőségét<sup>17</sup>. Hatása még 14 vizsgálat metaanalízise, összesen 1131 páciens vizsgálata után sem egyértelműen bizonyított<sup>15</sup>.

A készítmények egy részénél komoly mellékhatásokat észleltek, amelyek közül kiemelendők a keserű narancs kivonatából készített termékek. Ezek a Mayo Klinikán végzett vizsgálatok eredményei szerint vérnyomás-emelkedést, agyvérzést, szívritmuszavart, anginaszerű panaszokat okozhatnak, illetve alkalmazásuk a jóindulatú simaizom-daganat kockázatát növelheti. A zsírsav-oxidációt növelő, illetve a -szintézist csökkentő szerek közül a hidroxci-citromsav (Garcinia combogia-ból) in vitro és állatkísérletekben hatékonyan befolyásolta ugyan a zsírsav-anyagcserét, de eredményességét emberen végzett vizsgálatokban egyelőre egyértelműen nem tudták igazolni, viszont állatkísérletekben súlyos impotenciát és hereatrófiát okozott<sup>18</sup>, valamint májkárosító hatást is dokumentáltak.

A licorice (édesgyökér) Dél-Európában és Ázsiában őshonos hüvelyes. Az édesgyökér-kivonatot tartalmazó készítmény csökkenti a szérumszteronszintjét, sőt nagy dózisban súlyos hypokalaemiát és vérnyomáskiugrást tud okozni (kortizonszintet növeli), tehát jelen állás szerint inkább veszélyes, mint hasznos.

Nem elhanyagolható szempont az sem, hogy különböző gyógyszerek és étrend-kiegészítők kölcsönhatásával is számolnunk kell, együttes alkalmazás során a gyógyszer hatásának csökkenéséhez vagy fokozásához, máskor életveszélyes állapot kialakulásához vezethetnek. Igazolt, hogy a króm és a ginzeng befolyásolhatja az orálisan szedett antidiabetikumok, illetve az inzulinkészítmények működését, a kitozan egyes vitaminok felszívódását gátolhatja. A psyllium, guar, glucomannán a véráramlás gátlását befolyásolhatja. A grépfrút bizonyos hatóanyaga (így a grépfrútmagkivonatot tartalmazó étrend-kiegészítők is) a gyógyszer-metabolizmus szempontjából fontos CYP 3A4 izoenzim gátlása révén egyes gyógyszerek lebomlásának akadályozásával okoznak mellékhatásokat. A grépfrútlé jelentősen növeli számos gyógyszer hatékonyságát, potenciális kockázatot eredményezve. Kölcsönhatása a kalciumantagonistákkal hypotensiót, tachycardiát, a sztatinokkal rhabdomyolysist és akut veseelégtelenséget, a ciclosporinnal nephro- és cerebrotoxicitást, a prokinetikumokkal és antihisztaminokkal QT-szakasz-megnyúlást okozhat<sup>4,16</sup>.

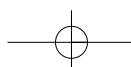
### Szennyezett étrend-kiegészítők

Pucsok József dr. LAM-ban megjelent közleményében hívta fel a figyelmet a teljesítményfokozó gyógyszerek és táplálék-kiegészítő készítmények használatának veszélyeire<sup>16</sup>. Ebben kiemelte a táplálék-kiegészítőkből található szennyező szteroidok, illetve prohormonok okozta árokat. Ez utóbbiak a szervezetbe jutva részben tesztoszteronná, részben egyéb anabolikus hormonná alakulnak. Hivatkozásul megemlíttette, hogy a 13 országból származó 634 táplálék-kiegészítő vizsgálata során 14,8%-ukban találtak anabolikus szteroidot és prohormonokat. Leggyakrabban igazolt szennyeződések a tesztoszteron és prohormonjai, úgymint a 4-androsztenedion, 4-androsztenediol, 5-androsztenediol és dehidroepiandroszteron voltak<sup>10</sup>.

Rossz belegondolni, hogy a fitnesztermekben elérhető áron árusított, ezáltal könnyen beszerezhető hormontartalmú étrend-kiegészítők fiatal- és tinédzserkorban történő alkalmazása milyen veszélyeket rejthet magában.

### Gyógynövények

Az étrend-kiegészítők mellett a „gyógynövények” piacra kerülése sem szabályozott kellőképpen. Schuller János dr. 2006-ban közölte, a májbetegségek terápiájában alkalmazott gyógynövényekről szóló közleményében<sup>19</sup> idézte annak az amerikai felmérésnek az adatait,



amely szerint az Amerikai Egyesült Államok lakossága 1998-ban 27 milliárd dollárt költött alternatív terápiára, és a lakosok kb. 40%-a összesen 600 millió alkalommal keresett fel abban az évben természetgyógyászt. Ez a szám meghaladta az összes háziorvosi vizsgálat számát<sup>8</sup>. Egy másik felmérés szerint a májbetegeknél 40%-a vett igénybe alternatív gyógymódot, 21%-uk ezen belül gyógynövény-terápiát<sup>21</sup>. Struccpolitikát tehát nem alkalmazhatunk, a probléma létezik.

Az étrend-kiegészítőkhöz hasonlóan a gyógynövénykivonatok is szennyezettek lehetnek mikrobiológiai ágenssel, növényvédő szerrel, nehézfémekkel vagy más ipari eredetű anyaggal véletlenszerűen, de Kínából importált gyógyteákban prednizolont, nem szteroid gyulladásgátlót, antibiotikumot, illetve tesztoszteront is kimutattak már<sup>12</sup>.

Számos gyógynövény nephro- vagy hepatotoxicitását (maté tea, zöld tea, macskagyökér, fekete nadálytő, vérehulló fecskefő stb.) igazolták, a lehetséges májkárosodás spektruma az akut hepatitisztől a cholestaticus hepatitiszen át a fibrosisig vagy cirrhosisig terjedhet<sup>19</sup>. Néhány esetben karcinogén hatást is feltételeznek. A maté tea szerepét felvetették a nyelőcső<sup>-20</sup>, a veserák<sup>6</sup>, illetve a tüdőrák<sup>5</sup> kialakulásának vonatkozásában.

A fő problémát e termékek esetén is az képezi, hogy hiányzik a gyógyszerrel történő, tudományosan megalapozott és kontrollált összehasonlító vizsgálat úgy a hatásosság, mint a biztonságosság és a mellékhatások tekintetében.

Minden gyakorló orvos szembesült már praxisa során azzal, hogy az agyonvizsgált és agyonkezelt betegénél – utolsó mentősvárként – felfüggesztett étrendkiegészítő- vagy gyógynövény-terápia a beteg gyógyulását (pl. májfunkciós értékek javulását) eredményezte.

### Összefoglaló megjegyzések

Az OÉTI 2009-es – a lakosság táplálkozási szokásaira vonatkozó – felmérése szerint a hazai lakosság 42%-a szed olyan készítményt, amelyet nem orvos írt fel számára. Ebbe azonban nemcsak az étrend-kiegészítők, hanem a vény nélkül kapható gyógyszerek és gyógyhatású készítmények is beletartoznak<sup>13</sup>. Óvatos becslések szerint az étrend-kiegészítők magyarországi forgalma értékben több 10 milliárd forintos nagyságrendű, és az értékesített termékek darabszáma 10 millió fölött lehet<sup>13</sup>.

Milyen mankót használhatunk a mindennapos orvosi tevékenységünk során? Abból kiindulva, hogy töménytelen étrend-kiegészítő fordul meg a piacon, és a jelenlegi aktuális szabályozás nem biztosítja, hogy csak hatékony, mellékhatások nélküli termékek kerülhessenek forgalomba, valamint tudva azt, hogy a piacfelügyeleti szervek csak szűrőpróbaszerűen ellenőriznek, a betegünk által alkalmazott étrend-kiegészítőt potenciálisan mellékhatással rendelkezőnek kell tartanunk, és a tisztánlátás miatt a kivizsgálás folyamata alatt azokat javasolt elhagyni.

Hasznos, ha az anamnézis felvételekor rutinszerűen rákérdezzük, hogy fogyaszt-e a beteg étrend-kiegészítőt, gyógynövényt. Ha tudomásunk van ezek alkalmazásáról, ellenőrizzük, hogy szerepel-e az OÉTI honlapján lévő adatbázisban vagy az ott található negatív listán (www.oeti.hu). Gyógyszer felírása előtt, ha tehetjük, ellenőrizzük, hogy hatóanyaga valamely gyógynövényvel nem lép-e kölcsönhatásba. Vitaminokból, ásványi anyagokból az ajánlott napi beviteli érték több száz/ezerszeresét tartalmazó étrend-kiegészítőket ne ajánljuk. Mellékhatás esetén a területileg illetékes kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szervéhez kell bejelentést tenni, a tünetek, a termék neve stb. megjelölésével, és kérni kell a kivizsgálást.

Annak ellenére, hogy a 2010-es évben a LAM és az Orvosi Hetilap hasábjain megjelentek elfogulatlanok tűnő, orvos szakmai szempontból helytálló közlemények, még mindig kevés a köztudatban lévő információ e témában<sup>2, 3, 13, 14</sup>. Addig azonban nem várható lényegi változás, amíg a média fizetett hirdetései a vény nélküli gyógyszer reklámjától és a celebek, médiastárok arcával reklámozott fogyasztó- és étrend-kiegészítő szerektől hangosak.

Az orvosi szakmának össze kell fognia. Nem az a cél, hogy gondolkodás nélkül piros lapot adjunk és lesöpörjük a pályáról az étrend-kiegészítőket, hanem hogy megtaláljuk a helyüket a gyógyászatban. El kell érniük azt, hogy valamennyi termék piacra kerülése előtt szigorú szabályok szerint ellenőrzés alá kerüljön, hasonlóan a gyógyszerekhez. Mindezt azért, hogy heroikus orvosi tevékenységünk győzedelmeskedjen a bevizsgálatlan étrend-kiegészítők nem ismert mellékhatásaival szemben.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezik ki dr. Lugasi Andrea főorvosnőnek (Országos Elelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet) és Beke Gabriellának (Zala Megyei Kórház), akik a témához számos irodalmat ajánlottak, illetve biztosítottak.

### Irodalom

1. **Chang MLW:** Dietary pectin: effect on metabolic processes in rats. In Unconventional Sources of Dietary Fiber. American Chemical Society Symposium Series, 1983; 214: 143-154.
2. **Csupor D, Szekeres A, Kecskeméti A, Vékes E, Veres K, Micsinay A, Szendrei K, Hohmann J:** Szildenafil és tadalafil hamisított étrend-kiegészítők a hazai piacon. Orv Hetil. 2010; 151(43): 1783-1789.
3. **Csupor D, Szendrei K:** Gyógynövények az étrend-kiegészítőkből: hol a helyük a terápiában? Magyar Családorvosok Lapja, 2008; 3: 36-39.
4. **Dahan A, Altman H:** Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability--mechanism, extent and relevance. Eur J Clin Nutr. 2004; 58(1): 1-9.
5. **De Stefani E, Fierro L, Correa P, Fontham E, Ronco A, Lar-**



- rinaga M, Balbi J, Mendilaharsu M:** Mate drinking and risk of lung cancer in males: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(7): 515-519.
6. **De Stefani E, Fierro L, Mendilaharsu M, Ronco A, Larrinaga MT, Balbi JC, Alonso S, Deneo-Pellegrini H:** Meat intake, 'mate' drinking and renal cell cancer in Uruguay: a case-control study. *Br J Cancer.* 1998; 78(9): 1239-1243.
  7. **Edwards C:** Mechanisms of action on dietary fibre on small intestinal absorption and motility. *New Developments in Dietary Fiber,* 1990; 95-104.
  8. **Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC:** Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997, results of a follow-up study national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569.
  9. **Fukada Y, Kimura K, Ayaki Y:** Effect of chitosan feeding on intestinal bile acid metabolism in rats. *Lipids* 1991; 26: 395-399.
  10. **Geyer H, Parr MK, Mareck U, Reinhart U, Schrader Y, Schanzer W:** Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids – results of an international study. *Int J Sports Med* 2004; 25(2): 124-129.
  11. **Gratz SR, Flurer CL, Wolnik KA:** Analysis of undeclared synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors in dietary supplements and herbal matrices by LC-ESI-MS and LC-UV. *J Pharm Biomed Anal.* 2004; 36(3): 525-533.
  12. **Klepser TB, Klepser ME:** Unsafe and potentially safe herbal therapies. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56(2): 125-138.
  13. **Lugasi A, Horacsek M, Martos É:** Étrend-kiegészítők a hazai piacon: a termékek forgalmazását, összetételét meghatározó jogszabályi előírások. *Orv Hetil.* 2010; 151(39): 1563-1572.
  14. **Lugasi A, Horacsek M, Martos É:** Étrend-kiegészítők a hazai piacon: az összetevők táplálkozás-élettani értékelése, előnyök és kockázatok, az étrend-kiegészítők szerepe a táplálkozásban. *Orv Hetil.* 2010; 151(48): 1964-1975.
  15. **Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij CA, Bennett D, Rodgers A:** Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20(3):CD003892. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3):CD003892.
  16. **Pucsok J:** A teljesítményfokozó gyógyszerek és táplálékkiegészítő készítmények használatának veszélyei. *Lege Artis Medicinæ,* 2010; 20(2): 89-93.
  17. **Razdan A, Pettersson D:** Effect of chitin and chitosan on nutrient digestibility and plasma lipid concentrations in broiler chickens. *British Journal of Nutrition,* 1994; 72: 277-288.
  18. **Saito M, Ueno M, Ogino S, Kubo K, Nagata J, Takeuchi M:** High dose of *Garcinia cambogia* is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis. *Food and Chemical Toxicology.* 2005; 43(3): 411-419.
  19. **Schuller J:** Gyógynövények a májbetegségek terápiájában. *Lege Artis Medicinæ.* 2006; 16(5): 433-439.
  20. **Sewram V, De Stefani E, Brennan P, Boffetta P:** Maté consumption and the risk of squamous cell esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(6): 508-513.
  21. **Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, Allen J, Khokar MF, Hoofnagle JH, Seeff LB:** Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(9): 2391-2397.

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



## Ragadja meg a diabéteszt a gyökereknél

# Tegyen többet a vércukorszint csökkentésénél

**Napi egyszeri Victoza® mélyrehatóan kezeli a 2-es típusú diabéteszt; jelentősen és hosszantartóan csökkenti\*:**

- a HbA<sub>1c</sub> értéket<sup>1</sup>
- a testsúlyt<sup>1,2</sup>
- a szisztolés vérnyomást<sup>1,2</sup>
- javítja a β-sejt funkciót<sup>1,3+</sup>

**VICTOZA®**  
liraglutid injekció

\* Statisztikailag szignifikáns eredmények átlagos betegpopulációban 26 héten át + A Victoza® klinikai vizsgálataiban a β-sejt funkció javulását a homeosztázis modelljében (HOMA-B) módszerrel és a proinzulin inzulin arány mérésével mutatták ki. Az inzulin elválasztás első és második fázisának Victoza® kezelés melletti javulását 2-es típusú betegek alcsoportjánál (n=29) észlelték.

1. Alkalmazási előírás (2010.12.)  
2. Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madasd S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract.* 2010;64(2):267-276.  
3. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, et al. The GLP-1 derivative NN211 restores β-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes.* 2003;52(7):1786-1791.

1. **A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE:** Victoza® 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban  
2. **MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL:** Az oldat milliliterenként 6 mg liraglutidot\* tartalmaz. Egy előretöltött injekciós toll 3 ml-ben 18 mg liraglutidot tartalmaz. \* humán glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1) analóg, rekombináns DNS-technológiával *Saccharomyces cerevisiae*-ben előállítva. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.  
3. **GYÓGYSZERFORMA:** Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban. Tiszta, színtelen, izotóniás oldat, pH=8,15.  
4. **KLINIKAI JELLEMZŐK:**  
4.1 **Terápiás javulatok:** A Victoza® injekció 2-es típusú diabétesz mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallt a vércukorszint beállításának elérése érdekében. Kombinációban: Metforminnal vagy egy szulfonilureával, olyan betegek esetén, akiknél a metformin vagy szulfonilurea monoterápiával maximális tolerált dózisa mellett sem megfelelő a vércukorszint beállítása. Kombinációban: Metforminnal és egy szulfonilureával, vagy metforminnal és egy tiazolidindionnal, olyan betegek esetén, akiknél a duálterápia mellett sem megfelelő a vércukorszint beállítása. 4.2 **Adagolás és alkalmazás:** Adagolás: A gyomor-bélrendszeri tolerancia javítása érdekében a kezdeti dózis napi 0,6 mg liraglutid. Legelőször hét eltelte után a dózist napi 1,2 mg-ra kell növelni. Néhány betegnél valószínűleg javulást hoz, ha a dózist 1,2 mg-ról 1,8 mg-ra emelik. A klinikai válasz alapján legalább egy hét eltelte után a dózist napi 1,8 mg-ra növelhető a szénhidrát anyagcsere helyzet további javítása érdekében. 1,8 mg-nál magasabb napi dózis nem javasolt. A Victoza® már folyamatban lévő metformin terápia, illetve metformin és tiazolidindion kombinált terápia kiegészítésére adható. A metformin és tiazolidindion aktuális dózisa változatlan maradhat. A Victoza® már folyamatban lévő szulfonilurea terápia, illetve metformin és szulfonilurea kombinált terápia kiegészítésére adható. Ha a Victoza® injekciót szulfonilurea terápia kiegészítésére alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont) a szulfonilurea dózisának csökkentése megfontolandó. A Victoza® dózisának beállításához nincs szükség a vércukorszint beteg által történő mérésére. Ha azonban a Victoza® kezelést szulfonilurea terápia mellett kezdik meg, szükségessé válhat a vércukorszint beteg által történő mérése a szulfonilurea dózisának módosításához. **Különleges betegcsoportok: Idősek (65 év feletti):** Elektor alapján nincs szükség dózismódosításra. 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén a terápia tapasztalat korlátozott (lásd 5.2 pont). **Veseelégtelenség:** Nem kell módosítani a dózist enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance 60-90 ml/perc). Közepes fokú veseelégtelenség (kreatinin-clearance 30-59 ml/perc) esetén terápia tapasztalat csak

nagykorlatotlanul áll rendelkezésre és nem áll rendelkezésre terápia tapasztalat súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek vonatkozásában (kreatinin-clearance 30 ml/perc alatt). A Victoza® jelenleg nem javallt olyan betegek kezelésére, akiknél közepes és súlyos veseelégtelenség áll fenn, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket (lásd 5.2 pont). **Májkárosodás:** Bármely fokú májkárosodás esetén a terápia tapasztalat jelenleg túlságosan korlátozott ahhoz, hogy enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazását ajánlani lehessen (lásd 5.2 pont). **Gyermekgyógyászati betegcsoport:** A Victoza® alkalmazása nem javallt 18 éves életkor alatti gyermekek számára a biztonságosságára és a hatásosságára vonatkozó adatok hiánya miatt. **Az alkalmazás módja:** A Victoza® injekciót nem szabad intravénásan vagy intramuszkulárisan alkalmazni. A Victoza® injekció naponta egyszer, a nap bármely időpontjában, étkezésről függetlenül kerül beadásra, és subcutan injekcióként adható a hasba, a combba vagy a felkarba. Az injekció beadási helye és időpontja szabadon változtatható a dózis módosítása nélkül. Ha azonban a beteg kiválasztotta a nap számára legmegelőbbi időpontját, akkor javasolt, hogy a Victoza® injekciót minden nap, a nap nagyjából ugyanazon időpontjában adja be magának. Az alkalmazásról szóló további információkért kapcsolatba lépjen a 6.6 pont 4.3 **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Öt, nagy betegszámú és hosszú távú klinikai vizsgálat során 2500 beteg kapott Victoza® kezelést vagy önmagában, vagy metforminnal, vagy egy szulfonilureával (metforminnal vagy metforminnal nélkül), vagy metforminnal és roglitazonnal kombinálva. A gyakoriság kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100) – <1/10); nem gyakori (≥1/1000 – <1/100); ritka (≥1/10 000 – <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások emésztőrendszeri betegségek és tünetek voltak: nagyon gyakori volt az émelygés és a hasmenés, míg a hányás, a székrekedés, a hasfájás és a dyspepsia gyakori volt. A Victoza® kezelést kezelték ezek a hatások rendszeres mellékhatások gyakrabban fordulhatnak elő. A folytatásos kezelés során ezek a hatások néhány nap vagy hét elteltével általában megszűnnek. A fejfájás és nasopharyngitis is gyakori volt. Továbbá gyakori volt a hypoglykaemia, és nagyon gyakori volt, ha a Victoza® injekciót egy szulfonilureával együtt alkalmazták. Jelentős hypoglykaemiát elsősorban egy szulfonilureával való kombinációban figyeltek meg. Az 1. táblázat a III-as fázisú klinikai vizsgálatokban Victoza® kombinált kezelése során észlelt mellékhatásokat sorolja fel. A táblázatban azok a mellékhatások vannak feltüntetve, amelyek 5%-nál nagyobb gyakorisággal fordultak elő, amennyiben a Victoza® kezelést kapó betegek esetén a gyakoriság magasabb volt, mint a komparátor-kezelésben részesülő betegek esetén. A táblázatban azok a mellékhatások is szerepelnek, amelyek 2% vagy annál nagyobb gyakorisággal fordultak elő, amennyiben a Victoza® kezelést kapó betegek esetén a gyakoriság kétszer magasabb volt, mint a komparátor-kezelésben részesülő betegek esetén. A táblázatot lásd a teljes alkalmazási előírásban. Egy Victoza® monoterápiával végzett klinikai vizsgálatban kisebb gyakorisággal jelentettek hypoglykaemiát, mint az aktív komparátorral (glimepirid) kezelt betegek esetén. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások emésztőrendszeriek, valamint fejfájás, székrekedés és parazitolterhelések voltak. **Hypoglykaemia:** A klinikai vizsgálatok során az igazolt hypoglykaemiás epizódok leggyakrabban enyheek voltak. A Victoza® monoterápiával végzett vizsgálatban jelentős hypoglykaemiás epizódok nem

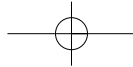
észleltek. A jelentős hypoglykaemia nem gyakran előfordulhat, és elsősorban akkor figyeltek meg, amikor a Victoza® injekciót egy szulfonilureával való kombinációban alkalmazták (0,02 esemény/beteg-év). Szulfonilureától eltérő más orális antidiabetikummal kombinált Victoza® alkalmazás során nagyon kevés hypoglykaemiás epizód észlelték (0,001 esemény/beteg-év). **Emésztőrendszeri mellékhatások:** Ha a Victoza® injekciót metforminnal kombinációban alkalmazták a betegek 20,7%-a számolt be legelőször egy émelygéses epizód előfordulásáról, és 12,6%-uk számolt be legelőször egy hasmenéses epizód-ról. Ha a Victoza® injekciót egy szulfonilureával kombinációban alkalmazták a betegek 9,1%-a számolt be legelőször egy émelygéses epizód-ról, és 7,9%-uk számolt be legelőször egy hasmenéses epizód-ról. A legtöbb epizód enyhe vagy közepes volt, és dózisfüggő jellegű mutatókat mutatott. A kezelés folytatása során a legtöbb betegnél, akik kezdetben émelygést tapasztaltak, a tünetek gyakorisága és súlyossága csökkent. A 70 évesnél idősebb betegek több emésztőrendszeri mellékhatást tapasztalhatnak, ha liraglutid-kezelést kapnak. Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek (kreatinin-clearance 60-90 ml/perc) több emésztőrendszeri mellékhatást tapasztalhatnak, ha liraglutid-kezelést kapnak. A kezelés leállítására: Hosszú távú (26 hetes vagy hosszabb) kontroll vizsgálatok során a mellékhatások miatti gyógyszerleállítás gyakorisága 7,8% volt a Victoza® kezelést kapó betegeknél, és 3,4% a komparátor-kezelésben részesülő betegek esetén. A Victoza® kezelést kapó betegek esetén a gyógyszerleállításhoz vezető leggyakrabban észlelt mellékhatás az émelygés (a betegek 2,8%-ánál) és a hányás (1,5%) volt. **Immunogenitás:** A Fehéjéket vagy peptidokat tartalmazó készítmények potenciálisan immunogén tulajdonságával összeegyeztethetően, a Victoza® kezelést követően a betegekben anti-liraglutid antitestek fejlődhetnek ki. Általában a betegek 8,6%-ánál keletkeztek antitestek. Az antitestek képződése nem volt összefüggésben a Victoza® csökkent hatékonyságával. A Victoza® összes hosszú távú klinikai vizsgálat során kevés esetben (0,05%) észlelték angiodémát. **Reakciók a beadás helyén:** Hosszú távú (26 hetes vagy hosszabb) kontroll vizsgálatok során a Victoza® injekciót kapó betegek kb. 2%-ánál jelentettek reakciókat a beadás helyén. Ezek a reakciók általában enyhék voltak, és nem vezettek a Victoza® kezelés leállításához. **Pancreatitis:** A Victoza® hosszú távú klinikai vizsgálataiban kevés esetben (<0,2%) akut pancreatitis jelentkezett. **A pajzsmirigyvel kapcsolatos események:** Az összes közép- és hosszú távú vizsgálat során a pajzsmirigyvel kapcsolatos nemkívánatos események általános előfordulási aránya sorrendben 33,5, 30,0 és 21,7 esemény volt 1000 betegenként a teljes liraglutid expozícióra, a placebo-ra és az összes komparátorra vonatkozóan, és sorrendben 5,4, 2,1 és 1,2 volt a súlyos pajzsmirigyvel kapcsolatos nemkívánatos eseményekre vonatkozóan. A pajzsmirigydaganatok, a vér megemelkedett kalcitoninszintje és a stróma voltak a leggyakrabban, pajzsmirigyvel kapcsolatos nemkívánatos események. Az előfordulási arányok a liraglutiddal kezelt betegeknél 1000 betegenként sorrendben 6,8, 10,9 és 5,4 voltak, míg összehasonlítással ezek a placeboval kezelt betegeknél 6,4, 10,7 és 2,1, illetve az összes komparátorral kezelt betegeknél 7,4, 6,0 és 1,8 voltak. **7. A FORGALOMBA HOZATÁLLI ENGEDÉLY JOGSZULTÁJA:** Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsvaerd Dánia. **8. A FORGALOMBA HOZATÁLLI ENGEDÉLY SZÁMAI(AI):** EU/1/09/529/001-005. **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:** 2010/12. Rendszeresség: „J” szakorvos/kórász diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer. A Victoza® 6 mg/ml oldatos injekció előretöltött tollban 26 gyógyszerkészítmény gyártási ára: 29 848 Ft, TB támogatás: 20 894 Ft, tértíci díj: 8 954 Ft EU70 1. pont szerinti rendelés esetén. A hiányzó pontokat és a 4.8 teljes szöveget lásd a teljes alkalmazási előírásban (2010.12). 2011. szeptember 1-jétől érvényes OEP Publikus Gyógyszerlista \*Victoza®alkalmazási előírás.

changing diabetes®

Novo Nordisk Hungária Kft.  
1025 Budapest, Felsőzöldalmi út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169  
Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9–12-ig 06-80-200-970  
www.novonordisk.hu

  
novo nordisk®

A Victoza® és a changing diabetes® a Novo Nordisk A/S, Dánia tulajdonát képező védjegy.



## ADATOK AZ ELSŐ HUMÁN GLP-1-ANALÓG, A LIRAGLUTID ALKALMAZÁSÁVAL KAPCSOLATBAN 2-ES TÍPUSÚ DIABETESBEN

Dr. Kempler Péter

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A liraglutid az inkretin tengelyen ható antidiabetikumok sorába tartozó, napi egyszer adandó, hosszú hatástartamú humán GLP-1-analóg. Glukózdependens módon stimulálja az inzulinszekréciót és gátolja a glukagonelválasztást, adása mellett az étvágy és a gyomorürülés sebessége csökken. A liraglutid javítja a béta-sejt-funkciót, nem befolyásolja a hypoglykaemia által kiváltott ellenregulációs mechanizmusokat és csökkenti a szisztolés vérnyomás értékét. A szerző összefoglalja a liraglutiddal végzett átfogó LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) vizsgálatsorozat legfontosabb eredményeit. Liraglutidkezeléssel a 7% alatti HbA<sub>1c</sub> célérték elérése testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül 2–10-szer nagyobb eséllyel valósítható meg, mint a LEAD-vizsgálatokban alkalmazott komparátor készítményekkel. Az érvényes finanszírozási szempontokat is figyelembe véve a liraglutid adása elsősorban akkor javasolt, ha a 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-érték metformin maximális tolerált dóziséval nem biztosítható. Egyéves megfigyelés adatai szerint e betegekben a liraglutid lényegesen hatékonyabb, mint a sitagliptin. A hypoglykaemia és súlynövekedés veszélye nélkül elérhető kedvező glykaemiás kontroll különösen fontos a várhatóan hosszú élettartamú betegekben. E betegekben liraglutidkezelés mellett az inzulinkezelés bevezetése – amennyiben szükségessé válik – ily módon későbbre tolódhat. A liraglutidot tehát érdemesnek tűnik a diabetes-curriculum korai fázisában alkalmazni. Metformint nem tűró betegekben a szulfanilurea-liraglutid kombináció hatékony és támogatott terápiás alternatíva. A LEAD-vizsgálatok megfelelő állapotú betegekben a liraglutidkezelés további indikációi számára is. A liraglutid 1,5%-kal csökkenti a HbA<sub>1c</sub>-t metformin + roziglitazon kombinációjával nem megfelelően beállított betegekben. Metforminnal és szulfanilureával nem megfelelően kontrollált 2-es típusú cukorbetegségben a liraglutid és a glargin inzulin azonos glykaemiás hatékonyságú, liraglutid mellett azonban a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenése is elérhető. Összefoglalva, hatékony glykaemiás kontroll hypoglykaemia és testsúlynövekedés veszélye nélkül napjainkban a legnagyobb eséllyel liraglutid adásával biztosítható.

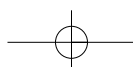
**Kulcsszavak:** liraglutid, humán GLP-1-analóg, inkretin tengelyen ható szerek, LEAD-vizsgálatok, hypoglykaemia

**Kempler P: DATA RELATED TO THE USE OF THE FIRST ONCE-DAILY HUMAN GLP-1-ANALOGUE, LIRAGLITUDE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**SUMMARY:** Liraglutide is a once-daily long-acting human GLP-1-analogue and belongs to incretin-based therapies. The mode of action is glucose dependent stimulation of insulin secretion and glucose dependent inhibition of glucagon secretion. Administration of liraglutide is associated with decreased appetite and delayed stomach emptying. Liraglutide improves beta-cell function while doesn't effect counterregulation induced by hypoglycaemia and decreases systolic blood pressure. The authors summarize the most relevant results of LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials. The odds ratio to achieve the target value of HbA<sub>1c</sub> below 7% without weight gain and hypoglycaemia is 2–10 times higher with liraglutide compared to comparative drugs used in the LEAD-studies. Taking reimbursement aspects into consideration as well, liraglutide treatment can be recommended first of all to patients, if a target value of 7% HbA<sub>1c</sub> cannot be achieved using maximal tolerated doses of metformin. According to results of one-year-long observation, liraglutide is more effective among these patients than sitagliptin. To achieve optimal glycaemic control without weight gain and hypoglycaemia is in particularly important among patients with long life expectancy. The administration of insulin – if ever needed – might be postponed in liraglutide treated patients. It seems likely that liraglutide is worth to be used in the early phase of diabetes curriculum. The combination of sulphonylurea + liraglutide represent a powerful and reimbursed therapeutic choice among metformin-intolerant patients. Liraglutide treatment was associated with a 1,5 % decrease of HbA<sub>1c</sub> in patients inadequately controlled with combination therapy of metformin + rosiglitazone. Liraglutide and insuline glargine are equally effective in patients inadequately controlled with metformin + sulphonylurea while liraglutide might contribute to weight loss and lower systolic blood pressure. In summary: effective glycaemic control without hypoglycaemia and weight gain can be achieved with the highest odds ratio by liraglutide treatment.

**Keywords:** liraglutide, human GLP-1-analogue, incretin-based therapies, LEAD Trials, hypoglycaemia

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 209–217.





A 2-es típusú diabetes kezelésében az utóbbi években új, innovatív gyógyszercsoportként az inkretintengelyen ható készítmények kerültek forgalomba.

Inkretinhatáson azt értjük, hogy adott mennyiségű glukóz szájon át történő fogyasztása számottevően nagyobb mennyiségű inzulinszekréciót eredményez, mint ugyanezen mennyiség parenterális bevitele<sup>7</sup>. A jelenleg leírása – 1930-ban – Jean La Barre fiziológus nevéhez fűződik, a különbség gastrointestinalis faktorok hatásával magyarázható, ezt tükrözi az „enteroinzuláris tengely” elnevezés is. Az inkretinek a bélfal speciális sejtjeiben termelődő, az anyagcsere-folyamatok szabályozásában részt vevő hormonok, amelyek a múlt század 70-es éveiben kerültek a klinikai kutatás előterébe, amikor is az inzulinelválasztást serkentő hatásuk igazolást nyert<sup>42</sup>. A két fő inkretin, a GLP-1 (glukagon-szerű peptid) és a GIP (glukózdependens inzulinotróp polipeptid) közül fiziológias körülmények között a GLP-1 a jelentősebb.

Mindkét fiziológiásan termelődő inkretin, a GLP-1 és a GIP biológiai féleletideje rendkívül rövid, ugyanis ezeket az enterohormonokat a dipeptidil-peptidáz-(DPP-) 4 enzim néhány perc alatt elbontja. A kutatás logikus módon évtizedek óta az inkretinhatás tartós voltának elérésére törekszik. Erre két módon adódott lehetőség<sup>6, 11, 16, 18, 42</sup>: egyrészt GLP-1-analógok (liraglutid), illetve GLP-1-receptor-agonisták (exenatid), másrészt DPP-4-gátlók alkalmazása révén; utóbbiak sorában hazánkban a sitagliptin, a vildagliptin<sup>21</sup>, valamint a saxagliptin van forgalomban.

Inkretinmimetikumok néven a GLP-1-analógokat és a GLP-1-receptor-agonistákat foglaljuk össze. Közös jellemzőjük, hogy a GLP-1-receptorhoz történő kötődés révén farmakológiai GLP-1-hatás kifejtésére képesek<sup>18, 19, 20, 40</sup>.

#### **A liraglutid farmakokinetikai és klinikofarmakológiai tulajdonságai**

Sikeres preklinikai vizsgálatok, valamint rendkívül körültekintően megtervezett humán klinikai vizsgálatok sorozatát követően 2009. július 2-án Európában a liraglutid volt az első törzskönyvezett humán GLP-1-analóg. Kifejlesztése során az eredeti GLP-1-molekulához képest mindössze két változtatást hajtottak végre, így módon a természetes GLP-1 és a liraglutid aminosav-szerkezete csak minimális mértékben tér el egymástól, a hasonlóság 97%-os. A változtatások révén a natív GLP-1 kétpercnyi féleletidejéhez képest ugyanezen érték a liraglutid esetében 13 óra, így a készítmény naponta egyszer alkalmazható.

A liraglutid szekretagóg hatású készítmény, glukózdependens módon stimulálja az inzulinszekréciót, javítva annak mind az első, mind pedig a második fázisát. Ugyancsak glukózdependens módon csökkenti a glukozszekréciót<sup>10, 19, 20, 23, 41</sup>. A glukózdependens hatás révén a vércukorcsökkentő hatás magasabb vércukorértékek esetén fokozottabb mértékben érvényesül.

Liraglutid adása mellett csökken a májban a glukóztermelődé, és mindhárom, a klinikai gyakorlatban alkalmazott dózis (0,6 mg, 1,2 mg, illetve 1,8 mg) alkalmazása mellett csökken mind az éhomi, mind pedig a posztprandiális vércukorszint<sup>12</sup>. Ugyancsak csökken az étvágy és a táplálékfelvétel, valamint a gyomorürülés sebessége. Liraglutiddal kezelt betegekben a csökkent táplálékfelvétel egyúttal hamarabb vezet jóllakottsághoz. E tulajdonságok meghatározó módon járulnak hozzá a liraglutid hatására bekövetkező testsúlycsökkenéshez<sup>26</sup>, mely minden BMI-tartományban dokumentálható. Ennek jelentőségét alig lehet túlbecsülni: a 2-es típusú cukorbetegek közel 90%-a túlsúlyos, illetve elhízott<sup>33, 34, 35</sup>. Az inkretinmimetikumok, így a liraglutid, subcutan (sc) alkalmazandók.

A liraglutid javítja a béta-sejt-működést, tehát érdemben lassítani képes a 2-es típusú cukorbetegség progresszióját. Ugyanakkor nem befolyásolja a hypoglykaemia által kiváltott ellenregulációs mechanizmusokat, és értékelhető mértékben csökkenti a szisztolés vérnyomás értékét.

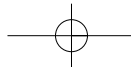
Az eddigiekben összefoglalt klinikai adatokat kísérletes megfigyelések eredményei is alátámasztják<sup>2, 32</sup>. Az állatkísérletes adatok szerint a liraglutid csökkenti a béta-sejtek apoptózisát, ugyanakkor növeli tömegüket és proliferációjukat. A kísérletes megfigyelések összességében arra utalnak, hogy a rendelkezésre álló antidiabetikumok közül a béta-sejt-protéktív hatás az inkretinmimetikumok esetében a leginkább egyértelmű. A legújabb adatok<sup>3</sup> alapján ez a hatás részben az oxidatív stressz, részben pedig az endoplazmatikus retikulum stressz csökkentésének eredményeként jön létre.

#### **A liraglutid klinikai vizsgálata 2-es típusú cukorbetegekben – LEAD-vizsgálatok**

LEAD- (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) vizsgálatsorozat néven hat, a liraglutiddal 2-es típusú cukorbeteg köreiben végzett klinikai tanulmányt foglalunk össze. A LEAD-vizsgálatok a klinikai diabetológia területén az eddigiekben végzett egyik legkörültekintőbben megszervezett, legátfogóbb vizsgálatsorozatnak tekinthetők. A vizsgálatok eredményei egyúttal a liraglutid potenciális helyét is kijelölik a 2-es típusú diabetes kezelésében. Az 52 hetes monoterápiás vizsgálatot kivéve valamennyi LEAD-vizsgálat időtartama 26 hét volt. A tanulmányokat a továbbiakban nem a számozás szerint, hanem a diabetes kórfejlődése szerinti terápiás sorrendben mutatjuk be. A LEAD-vizsgálatok ismertetését követően számolunk be az alapvetően hasonló elrendezésű, a közelmúltban megjelent liraglutid-sitagliptin tanulmányról.

#### **LEAD-3-tanulmány – monoterápiában alkalmazva a liraglutid hatékonyabb, mint a glimepirid**

A korábban csak diétás kezelésben részesülő 2-es típusú diabetesesekben a liraglutid és glimepirid mo-



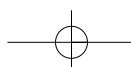
noterápia hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze<sup>14</sup>. Az 52 héten keresztül végzett tanulmány két ágán liraglutidot alkalmaztak, 1,2 mg (n = 251), illetve 1,8 mg (n = 247) adagban, a harmadik ág betegei viszonylag nagy, napi 8 mg dózisban glimepiridkezelésben részesültek (n = 248). A vizsgálat elsődleges végpontja a HbA<sub>1c</sub>-érték csökkenése volt, amely mind 1,2 mg liraglutid (0,84%), mind pedig 1,8 mg liraglutid (1,14%) adása mellett szignifikánsan meghaladta a glimepiridkezelés mellett elért 0,52%-os csökkenés mértékét (p = 0,0014, illetve p < 0,001). Az 1. táblázatban az egyes vizsgálati ágak felépítését és a legfontosabb metabolikus paraméterek változását mutatjuk be a különböző LEAD-vizsgálatokban. A liraglutid tehát monoterápiában alkalmas a 2-es típusú diabetes kezelésére, és e tekintetben hatékonyabb, mint a glimepirid<sup>14</sup>.

A LEAD-3-tanulmányban vizsgált betegcsoportokat változatlan kezelés mellett, nyílt vizsgálat keretében további 52 héten keresztül követték<sup>15</sup>, így összességében két éves megfigyelés eredményei állnak rendelkezésünkre. A HbA<sub>1c</sub> értéke a kiindulási értékhez képest az 1,2, illetve 1,8 mg liraglutid kezelésben részesültek körében 0,9%, illetve 1,1% volt, mindkét érték meghaladta a glimepiriddel kezelt betegekben mért csökkenést (0,6%) (sorrendben p < 0,05, p < 0,005). A betegek testsúlya 1,2, illetve 1,8 mg liraglutid adása mellett 2,1, illetve 2,5 kg-mal csökkent, glimepirid adása mellett 1,1 kg-mal nőtt (mindkét esetben p < 0,0001). Enyhe hypoglykaemia (külső személy segítségét nem igénylő, 3,1 mmol/l alatti vércukorérték) a három betegcsoportban az előbbi sorrendben 12%-ban, 10%-ban, illetve 26%-ban fordult elő (p < 0,001).

Bár a liraglutidot a klinikai gyakorlatban általában

1. táblázat. LEAD-vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

	A randomizált betegek száma	A HbA <sub>1c</sub> átlagos változása a vizsgálat kezdetétől (%)	ADA célértéket (<7%) elérte	IDF célértéket (<6,5%) elérte	Éhomi vércukor átlagos változása a vizsgálat kezdetétől (mmol/l)	Átlagos súlyváltozás a vizsgálat kezdetétől (kg)	A szisztolés vérnyomás változása a vizsgálat kezdetétől (Hgmm)
<b>LEAD-3 Liraglutid és glimepirid monoterápia összehasonlítása</b>							
Liraglutid 1,2 mg	251	-0,8	43%	28%	-0,84	-2,05	-2,12
Liraglutid 1,8 mg	247	-1,1	51%	38%	-1,42	-2,45	-3,64
Glimepirid 8 mg	248	-0,5	28%	16%	-0,29	+1,12	-0,69
<b>LEAD-2 Liraglutid és glimepirid összehasonlítása metforminnal nem megfelelően kontrollált betegekben</b>							
Liraglutid 1,2 mg	241	-1,0	35%	20%	-1,64	-2,6	-2,8
Liraglutid 1,8 mg	242	-1,0	42%	24%	-1,69	-2,8	-2,3
Glimepirid 7 mg	244	-1,0	36%	22%	-1,31	+1,0	+0,4
Placebo	122	+0,1	11%	4%	+0,40	-1,5	-1,8
<b>LEAD-1 Liraglutid és roziglitazon összehasonlítása szulfanilureakezeléssel nem megfelelően kontrollált betegekben</b>							
Liraglutid 1,2 mg	228	-1,1	34%	21%	-1,57	+0,3	-2,6
Liraglutid 1,8 mg	234	-1,1	42%	21%	-1,59	-0,2	-2,8
Rozigitazon 4 mg	232	-0,4	21%	9,5%	-0,88	+2,1	-0,9
Placebo	114	+0,2	8%	4%	+1,01	-0,1	-2,3
<b>LEAD-4 Liraglutid és placebo összehasonlítása metformin + roziglitazonnal nem megfelelően kontrollált betegekben</b>							
Liraglutid 1,2 mg	178	-1,5	58%	37%	-2,20	-1,0	-6,7
Liraglutid 1,8 mg	178	-1,5	54%	36%	-2,40	-2,0	-5,6
Placebo	177	-0,5	28%	14%	-0,43	+0,6	-1,1
<b>LEAD-5 (1697) Liraglutid és glargin inzulin összehasonlítása metformin + glimepiriddel nem megfelelően kontrollált betegekben</b>							
Liraglutid 1,8 mg	232	-1,3	53%	37%	-1,55	-1,81	-4,0
Glargin inzulin	234	-1,1	46%	24%	-1,79	+1,62	+0,5
Placebo	115	-0,2	16%	11%	+0,53	-0,42	-1,4
<b>LEAD-6 (1797) Liraglutid és exenatid összehasonlítása metforminnal és/vagy glimepiriddel nem megfelelően kontrollált betegekben</b>							
Liraglutid 1,8 mg	233	-1,1	54%	35%	-1,61	-3,24	-2,51
Exenatid 10 µg	231	-0,8	43%	21%	-0,60	-2,87	-2,00



nem monoterápia formájában alkalmazzuk<sup>13,25</sup>, egy készítmény glykaemiás hatékonyságának megítélésére a monoterápiában történő alkalmazás alapvető lehetőséget nyújt.

A LEAD-3-vizsgálat adatai szerint a monoterápia formájában két éven át alkalmazott liraglutidkezelés révén elért széndhidrát-anyagcsere helyzet lényegesen kedvezőbb, mint glimepirid mellett, továbbá liraglutid mellett mind a betegek testsúlya, mind pedig a hypoglykaemia kockázata csökkent<sup>15</sup>. Glykaemiás hatékonysága mellett a liraglutid kedvezően befolyásolta a betegek életminőségét is: egy igen részletes, 77 kérdésből álló kérdőív adatai szerint leginkább a testsúly-növekedéssel kapcsolatos aggodalom és szorongás csökkenése volt dokumentálható<sup>3</sup>.

#### **LEAD-2-tanulmány – liraglutid és glimepirid összehasonlító vizsgálata metforminnal nem megfelelően kontrollált betegekben**

A vizsgálatban részt vevő, korábban metformin monoterápiában részesülő és azt tovább folytató 2-es típusú cukorbeteg (n = 1091) az alábbi öt vizsgálati ág egyikére kerültek: liraglutid 0,6 mg, liraglutid 1,2 mg, liraglutid 1,8 mg, glimepirid napi 4 mg, placebo<sup>28</sup>. A vizsgálat elsődleges végpontjaként értékelt HbA<sub>1c</sub>-csökkenés 0,6 mg liraglutid mellett 0,69%, 1,2 mg liraglutid mellett 0,97%, 1,8 mg liraglutid mellett 1,00% volt. A glimepiriddel kezelték körében a HbA<sub>1c</sub>-érték csökkenése 0,98%-nak adódott, placebo adása mellett 0,09%-os emelkedést figyeltek meg. A betegek testsúlya a liraglutiddal kezeltékben csökkent – a három csoportban az előbbi sorrendben 1,8, 2,6, illetve 2,8 kg-mal –, míg glimepirid adása mellett 1 kg-mal növekedett.

Külső személy segítségét igénylő, súlyos hypoglykaemiás eseményt a tanulmány során nem figyeltek meg. Az enyhe hypoglykaemiás események száma mindhárom liraglutid csoportban szignifikánsan kevesebb volt, mint a glimepiriddel kezelték körében. A HOMA-B, éhomi C-peptid-szint és a proinzulin/inzulin szint alapján megítélt béta-sejt-funkció a placeboval kezeltékkel összehasonlítva mindhárom liraglutiddal kezelt csoportban szignifikánsan javult<sup>28</sup>. Az eredmények arra utalnak, hogy metforminnal nem megfelelően kontrollált betegekben a liraglutid és a glimepirid glykaemiás hatékonysága azonos, a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenése liraglutid adása mellett dokumentálható.

#### **LEAD-1-vizsgálat – a szulfanilurea-liraglutid kombináció alkalmazása metformint nem toleráló betegekben**

A napi klinikai gyakorlatban sok gondot okoz a metformint nem tűró betegek kezelése, a LEAD-1-vizsgálat eredményei elsősorban e tekintetben hasznosíthatók<sup>24</sup>. A tanulmányban részt vevő betegek az addig al-

kalmazott 4 mg glimepirid kezelést változatlan módon folytatták. A vizsgálat öt ága közül háromban a kezelést liraglutiddal (0,6 mg, 1,2 mg, illetve 1,8 mg), a negyedikben roziglitazonnal (4 mg), míg az ötödikben placeboval egészítették ki. A HbA<sub>1c</sub>-csökkenés mértéke 1,2, illetve 1,8 mg liraglutid mellett egyaránt 1,1% volt; a roziglitazon csoportban 0,4%-os csökkenést, a placebo csoportban 0,2%-os emelkedést mértek. A testsúly roziglitazon adása mellett 2,2 kg-mal növekedett, a további csoportokban érdemi változás nem mutatkozott<sup>24</sup>. Metforminintoleráns betegekben, illetve azokban a betegekben, akik egyéb okok miatt nem kaphatnak metforminkezelést, a szulfanilurea-liraglutid kombináció hatékony terápiás alternatívát jelenthet.

#### **LEAD-4-vizsgálat – a liraglutid hatékonyan csökkenti a HbA<sub>1c</sub>-értéket metformin + roziglitazon kombinációval elégtelenül kezelt betegekben**

A vizsgálatban metformin + roziglitazon kombinációval nem megfelelően beállított betegekben a kezelést 1,2 mg liraglutid, 1,8 mg liraglutid, illetve placebo adásával egészítették ki<sup>43</sup>. A metformin adagját a randomizációt megelőzően 2 × 1000 mg-ra, a roziglitazon adagját napi 8 mg dózusra titrálták fel. A HbA<sub>1c</sub>-érték csökkenése mindkét liraglutiddal kezelt csoportban 1,5%, a placeboval kezelték körében 0,5% volt (mindkét esetben p < 0,0001). A szisztolés vérnyomás 1,2 mg liraglutid adása mellett 6,7 Hgmm-rel, 1,8 mg liraglutid adása mellett 5,6 Hgmm-rel csökkent, mindkét érték meghaladta a placebo csoportban észlelt 1,1 Hgmm-es csökkenést (p < 0,0001, illetve p < 0,001). A betegek testsúlya 1,2 mg liraglutid adása mellett 1 kg-mal, 1,8 mg adása mellett 2 kg-mal csökkent, míg a placebo csoportban 0,6 kg-mal növekedett (mindkét esetben p < 0,0001)<sup>43</sup>. A liraglutidkezelés hatékonyságát bizonyult metformin + roziglitazon kombinált kezeléssel nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetesesekben<sup>43</sup>.

#### **LEAD-5-tanulmány – a liraglutid és a glargin inzulin hatékonysága azonos metformin + szulfanilurea kezelés elégtelensége esetén**

Napjainkban hazánkban a 2-es típusú cukorbeteg körében a leggyakrabban alkalmazott kombinált kezelési forma a metformin + szulfanilurea kezelés, így gyakori terápiás dilemma az ennek elégtelensége esetén választandó terápia. A LEAD-5-tanulmány betegeit (n = 973) három csoportba sorolták<sup>36</sup>. Az addig alkalmazott metformin (legnagyobb napi adag 2000 mg) és glimepirid (maximum napi 4 mg) kombinációs kezelést liraglutid (1,8 mg/nap), glargin inzulin vagy placebo hozzáadásával egészítették ki. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a liraglutid csoportban volt a legnagyobb mértékű (1,3%), ettől kissé elmaradt a glarginnal kezelt csoportban (1,1%) és számottevő mértékben elmaradt a placeboval kezelték körében észlelt csökkenés. Liraglutid



hozzáadása mellett a testsúly 1,8 kg-mal csökkent, glargin inzulin adása mellett 1,6 kg-mal nőtt.

A metforminnal és szulfanilureával nem megfelelően kontrollált 2-es típusú cukorbetegekben a liraglutid és a glargin inzulin azonos glykaemiás hatékonyságú, a liraglutid mellett a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenése is elérhető<sup>36</sup>.

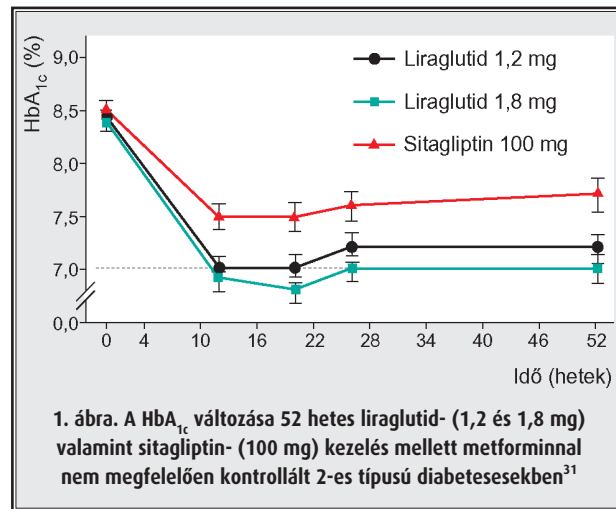
#### LEAD-6-tanulmány – a liraglutid hatékonyabb, mint az exenatid

A korábban metforminnal vagy glimepiriddel, vagy a két szer kombinációjával kezelt, nem megfelelően kontrollált betegek esetében nyílt vizsgálat keretében a kezelést vagy napi 1-szer adott liraglutiddal (1,8 mg; n = 233), vagy napi 2-szer adott exenatiddal (2 × 10 µg, n = 231) egészítették ki<sup>4</sup>. A liraglutid adása során elért HbA<sub>1c</sub>-csökkenés (1,12%) szignifikánsan (p < 0,0001) meghaladta az exenatid csoportban mért csökkenést (0,79%). A 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-értéket a liraglutiddal kezelt betegek 54%-a, az exenatiddal kezelt betegek 43%-a érte el. A testsúly mindkét csoportban csökkent. Az enyhe hypoglykaemiák liraglutid adása mellett ritkábbak voltak (p = 0,0131). Súlyos hypoglykaemia két, exenatid és glimepirid kombinációjával kezelt betegben fordult elő.

#### „LEAD-PLUSZ” – a liraglutid hatékonyabb, mint a sitagliptin

E tanulmány formálisan ugyan nem tartozott a LEAD-vizsgálatok sorába<sup>30</sup>, 26 hetes időtartama, elrendezése ugyanakkor alapvetően hasonló volt. A metforminnal nem kellően kontrollált 2-es típusú cukorbeteg 1,2 mg liraglutid (n = 225), 1,8 mg liraglutid (n = 221) vagy 100 mg sitagliptin (n = 219) kezelésben részesültek. A liraglutiddal kezelt csoportokban elért HbA<sub>1c</sub>-csökkenés mértéke (az előbbi sorrendben 1,24%, illetve 1,5%) meghaladta a sitagliptinkezelésben részesülők körében észlelt csökkenés mértékét (0,9%; p mindkét esetben < 0,001). Az éhomi vércukor átlagos csökkenése a liraglutiddal kezelt csoportokban volt jelentősebb mértékű, mint sitagliptinkezelés mellett (1,87 mmol/l, 2,14 mmol/l, illetve 0,83 mmol/l, p < 0,001). A testsúly átlagos csökkenése ugyancsak a liraglutiddal kezelt betegek körében adódott számottevőbb mértékűnek (2,86, illetve 3,38 kg), a sitagliptin csoportban kisebb fokú volt (0,96 kg, p < 0,001). Enyhe hypoglykaemia mindhárom csoportban a betegek mintegy 5%-ában fordult elő. Több végpont elérését együttesen elemezve 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-értéket testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül az 1,2 mg liraglutiddal kezelt betegek 34,9%-a, az 1,8 mg liraglutiddal kezelt betegek 45,9%-a ért el, mindkét érték meghaladta a sitagliptinnel kezelt betegek körében adódott 13,5%-os értéket (p < 0,001).

A „LEAD-PLUSZ” tanulmányt változatlan terápiás ágakkal nyílt vizsgálat formájában további 26 héten keresztül folytatták<sup>31</sup>. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése az 1,2 mg,



illetve 1,8 mg liraglutid, illetve 100 mg sitagliptin kezelés mellett sorrendben 1,29%-nak, 1,51%-nak, illetve 0,88%-nak bizonyult (a szignifikancia értéke a sitagliptin csoporttal szemben mindkét liraglutid csoportban p < 0,0001 volt). Az adatokat az 1. ábra mutatja be. Az egy év során elért testsúlycsökkenés mértéke a három betegcsoportban sorrendben 2,78 kg, 3,68 kg, illetve 1,16 kg volt. A vizsgálat eredményei szerint metforminnal nem kielégítően kontrollált betegek körében a terápia inkretintengelyen ható készítményekkel történő bővítése során a liraglutid egyéves megfigyelési idő elteltével is számottevően hatékonyabb, mint a sitagliptin<sup>30, 31</sup>.

A 26 hetes nyílt vizsgálat keretében a betegek terápia iránti elégedettségét is értékelték, e tekintetben is a liraglutid bizonyult kedvezőbbnek<sup>(8)</sup>.

#### A liraglutid biztonságossága

Az antidiabetikus szekretagóg kezelés legfőbb mellékhatása a hypoglykaemia jelentkezése lehet. A liraglutid alkalmazása a glukózfüggő hatásmódból adódóan kisebb mértékben vezethet hypoglykaemiák kialakulásához. Súlyos hypoglykaemia liraglutid adása mellett a LEAD-tanulmányokban összességében ritkán fordult elő, a LEAD-3-, LEAD-2-, LEAD-4- és LEAD-6-<sup>4, 14, 28, 43</sup> tanulmányban egyetlen betegben sem, a LEAD-1-<sup>(24)</sup> tanulmányban egy, a LEAD-5-<sup>36</sup> tanulmányban öt betegben. Leggyakoribb mellékhatásként jellemzően hányinger és hasmenés jelentkezésével kell számolni. A LEAD-2-tanulmányban<sup>28</sup> a gyomor-bél rendszeri mellékhatások adagfüggő módon történő gyakoribbá válását figyelték meg, ugyanakkor a további LEAD-tanulmányokhoz hasonlóan e mellékhatások gyakorisága a vizsgálat során fokozatosan csökkent. Antitestképződés összességében 10% alatti gyakorisággal fordult elő<sup>37</sup>, és a vizsgálatok legfontosabb kimeneti paramétereit (HbA<sub>1c</sub>, éhomi vércukorérték, testsúly) egyik tanulmány esetében sem befolyásolta.

Az utóbbi években egyértelműen előtérbe került az

antidiabetikumok biztonságosságának kérdése. A GLP-1 kardioprotektív hatású az ischaemiás/reperfúziós sérülésekkel szemben<sup>1</sup>. Az inkretinmimetikumok kedvező mellékhatásprofiljához hozzájárul, hogy a GLP-1 előnyösen befolyásolja az endotheldiszfunkciót, a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI), valamint a vascularis adhéziós molekulák aktivitását<sup>22</sup>. Kísérletes adatok szerint szívizominfarktus lezajlását követően a liraglutid fokozta a citoprotektív anyagcsereutak aktivitását és javította a túlélést<sup>29</sup>. A globális cardiovascularis kockázat csökkentésének feltehetően fontos összetevője, hogy a liraglutid a különböző tanulmányokban konzekvensen csökkentette a szisztolés vérnyomás értékét<sup>27</sup>.

### A 7,0%-os HbA<sub>1c</sub> alatti értéket hypoglykaemia és testsúlynövekedés nélkül elérő betegek aránya a LEAD-vizsgálatokban

A LEAD-vizsgálatok<sup>4, 14, 24, 28, 36, 43</sup> összesített elemzése során külön értékelték, hogy az egyes kezelési módok alkalmazása mellett a betegek hány %-a érte el a 7,0%-os HbA<sub>1c</sub> alatti értéket hypoglykaemia és testsúlynövekedés nélkül. Az adatokat a 2. ábrán mutatjuk be<sup>30, 44</sup>. A legmagasabb értékek az 1,8, illetve 1,2 mg liraglutiddal kezelt körében voltak megfigyelhetők (39, illetve 32%), ezt az értéket logikus módon leginkább az exenatid közelítette meg (24%). Ettől elmaradt az érték a glargin inzulin (15%) és még in-

2. táblázat. A 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-értéket hányados eséllyel érték el a LEAD-vizsgálatokban hypoglykaemia és testsúlynövekedés nélkül a liraglutiddal kezelt betegek a komparátor szerekekkel kezelt betegekhez viszonyítva<sup>44</sup>

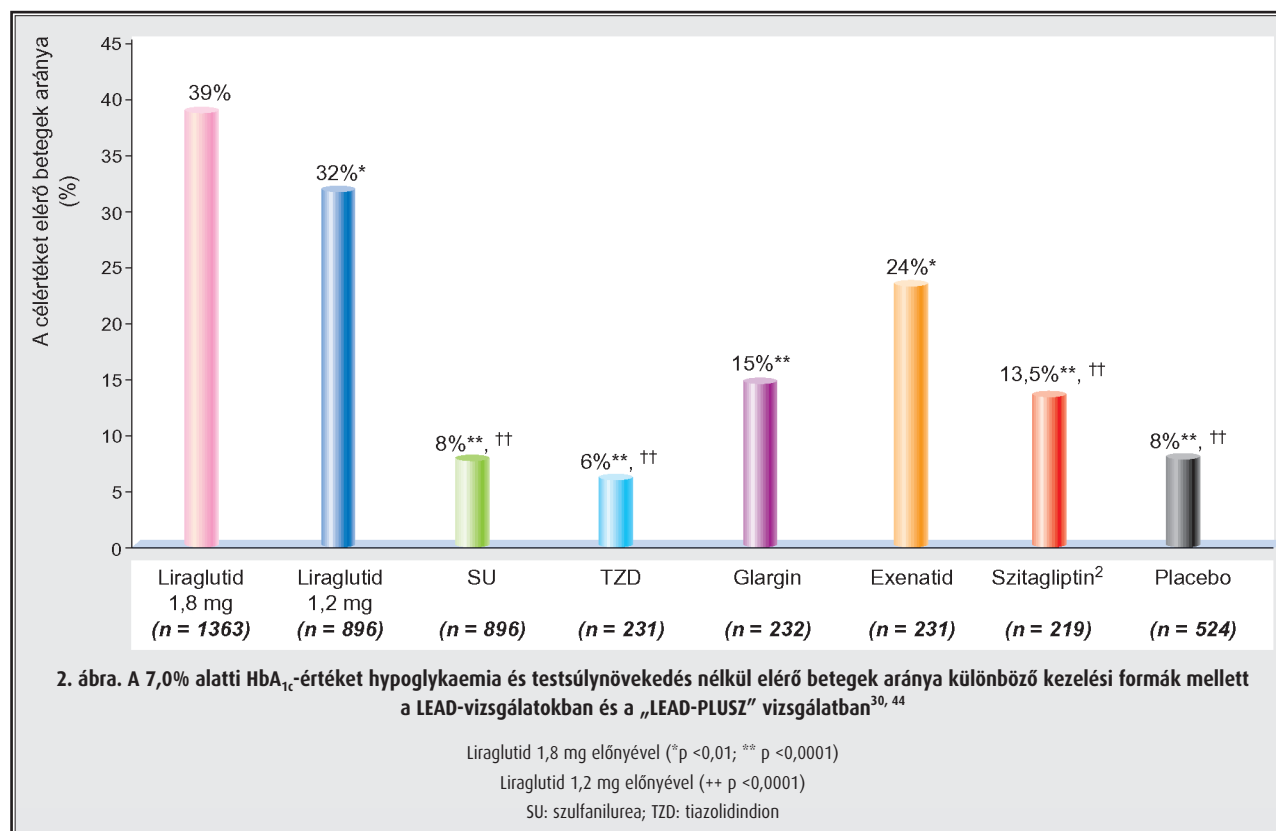
Összehasonlítás	OR (liraglutid kedvezőbb)
Liraglutid 1,8 mg vs. TZD	10,3***
Liraglutid 1,8 mg vs. SU	7,3***
Liraglutid 1,8 mg vs. placebo	7,3***
Liraglutid 1,8 mg vs. glargin	3,7***
Liraglutid 1,8 mg vs. exenatid	2,0**
Liraglutid 1,2 mg vs. TZD	7,5***
Liraglutid 1,2 mg vs. SU	5,3***
Liraglutid 1,2 mg vs. placebo	5,3***

OR: odds ratio (esélyhányados); SU: szulfanilurea; TZD: tiazolidindion

\*\* p < 0,005

\*\*\* p < 0,0001 a liraglutid előnyével

kább az egyéb kezelési lehetőségek körében. Külön értékelték, hogy a 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-értéket hányados eséllyel érték el a LEAD-vizsgálatokban hypoglykaemia és testsúlynövekedés nélkül a liraglutiddal kezelt betegek a komparátor szerekekkel kezelt betegekhez viszonyítva. Az adatokat a 2. táblázatban mutatjuk be. A



7% alatti HbA<sub>1c</sub>-érték testsúlynövekedés és hypoglykaemia nélkül 1,8 mg liraglutid adása mellett 10,3-szor nagyobb eséllyel volt elérhető, mint thiazolidindion, és 7,3-szor nagyobb eséllyel, mint szulfanilurea adása mellett<sup>44</sup>.

A glykaemiás célérték mellett a szekretagóg hatású készítmények adásának fő kockázatát, a testsúlynövekedést és a hypoglykaemiát is figyelembe kell venni. A hypoglykaemia jelentőségét összességében alábecsüljük. Folyamatos vércukor- és EKG-monitorozás segítségével igazolták, hogy hypoglykaemia esetén gyakoribb a szív-izom-ischemia<sup>9</sup>. Intenzív osztályon észlelt betegek körében szerzett tapasztalatok során a felvételkor észlelt hypoglykaemia sokkal inkább emelte a halálozást, mint a magas vércukorértékek<sup>5</sup>. Fiatal, 1-es típusú cukorbetegben a vércukor és az EKG egyidejű folyamatos monitorozása mellett tünetmentes hypoglykaemiát a regisztrátumok 26%-ában detektáltak. Hypoglykaemiák előfordulása alatt kapcsolt kamrai extraszisztolék, a korrigált QT-távolság megnyúlása, illetve változó P-hullám-morfológia volt megfigyelhető<sup>17</sup>. Eredményeik alapján a szerzők megalapozottnak tartották a „dead in bed” szindróma arrhythmogen patogenezisét.

#### A liraglutid helye a 2-es típusú diabetes kezelésében

Hazai és nemzetközi<sup>13, 25</sup> ajánlások szerint a metformin, mint elsőként választandó gyógyszer helye a 2-es típusú diabetes kezelésében napjainkban nem kérdőjelezhető meg. E tekintetben az ún. „ADA-EASD algoritmus” átfogó kritikai elemzése sem jelentett semmiféle változást<sup>38</sup>. A cukorbetegség kezelése során a szakmai irányelvek mellett természetesen figyelembe kell vennünk az érvényes finanszírozási szempontokat. 2010. január 1-jétől az inkretinmimetikumok, így a liraglutid Eü. 70%-os támogatással rendelhető olyan 2-es típusú cukorbeteg számára, akik esetében a 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-érték metformin adásával nem volt biztosítható. A bemutatott adatok szerint hatékony glykaemiás kontroll hypoglykaemia és testsúlynövekedés veszélye nélkül a legnagyobb eséllyel liraglutid adásával biztosítható. A klinikai gyakorlatban napjainkban tehát a liraglutid adása elsősorban olyan elhízott cukorbeteg számára javasolt, akik esetében metformin monoterápia maximális túrt adagjával 7% alatti HbA<sub>1c</sub>-érték nem érhető el. E betegek körében a terápia inkretin-gyógyes ható készítményekkel történő bővítése során a liraglutid lényegesen hatékonyabb, mint a sitagliptin<sup>30</sup>. Logikus módon a hypoglykaemia és súlynövekedés veszélye nélkül elérhető megfelelő glykaemiás kontroll összesített előnye különösen fontos azokban a betegekben, akik esetében a várható élettartam viszonylag hosszú. Valószínűsíthető, hogy e betegekben az inzulinkezelés bevezetése, amennyiben szükségessé válik, lényegesen későbbre tolódhat. A liraglutidot tehát érdemesnek tűnik a diabetes-curriculum korai fázisában alkalmazni.

Metformint nem tűró betegekben, továbbá azokban a betegekben, akikben a metformin adása ellenjavallt,

a szulfanilurea-liraglutid kombináció hatékony terápiás alternatívát jelent<sup>24</sup>, e kombináció egyúttal lehetővé teheti a szulfanilurea adagjának csökkentését is. A liraglutid testsúlyt csökkentő hatása e betegekben ellensúlyozhatja a szulfanilureák által kiváltott testsúlynövekedést.

A LEAD-vizsgálatok eredményei megfelelő szakmai alapot szolgáltatnak a liraglutidkezelés további indikációs területek szerinti alkalmazására is. A LEAD-4-vizsgálat adatai szerint<sup>43</sup> a liraglutid 1,5%-kal csökkentette a HbA<sub>1c</sub>-t metformin + roziglitazon kombinációjával nem megfelelően beállított betegekben – ez az eredmény összemérhető azzal a csökkenéssel, amely e betegekben az inzulinkezelés megkezdésétől várható. A metformin + pioglitazon kombinációjával megfelelően be nem állítható betegekben a liraglutid hatékony terápiás alternatívát jelenthet. Kombinált orális antidiabetikus kezelés elégtelensége esetén igen gyakran inzulinkezelés bevezetésére kerül sor – a HbA<sub>1c</sub> és az éhomi vércukor csökkenésének mértéke alapján e betegekben a liraglutid az inzulinkezelés alternatívájaként szolgálhat.

Metforminnal és szulfanilureával nem megfelelően kontrollált 2-es típusú cukorbetegben a liraglutid és a glargin inzulin azonos glykaemiás hatékonyságú, liraglutid mellett azonban a testsúly és a szisztolés vérnyomás csökkenése is elérhető<sup>36</sup>. E betegekben az eddigiekben az esetek meghatározó többségében inzulinkezelés bevezetésére került sor, a liraglutid ennek hatékony alternatíváját jelenti. Az inzulinkezelés bevezetésével szemben, a liraglutid adása mellett lényegesen kisebb a hypoglykaemia veszélye, további előny a vérnyomás és a testsúly csökkenése. Az inzulinnal szemben a liraglutid fix dózisban alkalmazható, és a vércukor lényegesen ritkább önellenőrzését teszi szükségessé.

A jövő terápiás választását könnyítheti meg a LEAD-6-vizsgálat. Metforminnal és/vagy glimepiriddel elégtelenül kezelt betegekben a kiegészítésként alkalmazott liraglutid hatékonyabb terápiás kontrollt biztosít, mint az exenatid<sup>4</sup>.

Úgy tűnik, hogy napjainkban metforminnal nem kielégítően kezelt 2-es típusú cukorbetegben hatékony glykaemiás kontroll hypoglykaemia és testsúlynövekedés veszélye nélkül a legnagyobb eséllyel liraglutid adásával biztosítható.

#### Irodalom

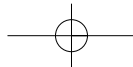
1. **Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM:** Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*, 2005; 54: 146-151.
2. **Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, Karlsen AE, Friedrichsen BN, Tornhave D, Knudsen LB, Petersen JS:** The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits betacell apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 577-584.
3. **Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, Garger A:** Patient reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glime-



- piride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2010; 12: 604-612.
4. **Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L:** Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
  5. **Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R:** The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia* 2008; 51: 952-955.
  6. **Chia CW, Egan JM:** Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3703-3016.
  7. **Creutzfeldt W:** The [pre-]history of the incretin concept. *Regul. Pept.* 2005, 128: 87-91.
  8. **Davies M, Pratley R, Hammer M, Thomsen AB, Cuddihy R:** Liraglutide improves treatment satisfaction in people with type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabetic Medicine* 2011; 28: 333-337.
  9. **Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V:** Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia: A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-1489.
  10. **Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, Rungby J, Landau BR, Schmitz O:** One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187-1194.
  11. **Drucker DJ, Nauck MA:** The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006, 368: 1696-1705.
  12. **Flint A, Kapitza C, Hindsberger C, Zdravkovic M:** The once-daily human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients. *Adv Ther* 2011; 28: 213-226.
  13. **Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G:** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011. *Diabetologia Hungarica* 2011; 19 (Suppl. 1): 5-72.
  14. **Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B:** Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-481.
  15. **Garber A, Henry RR, Ratner R, Hale P, Chang CT, Bode B:** Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue, provides sustained improvements in glycaemia control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2011; 13: 348-356.
  16. **Gerő L:** Klinikai eredmények dipeptidil-peptidáz-4-gátló gyógyszerekkel. *Diabetol Hung.* 2008; 16: 261-272.
  17. **Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ:** Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52:42-45.
  18. **Holst JJ:** Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture. *Diabetologia* 2006, 49: 253-260.
  19. **Jermendy Gy:** Liraglutide: a 2-es típusú diabetes mellitus új kezelési lehetősége. *Metabolizmus* 2008; 6: 214-223.
  20. **Jermendy Gy, Winkler G:** Inkretinmimetikumok. In: Jermendy Gy, Winkler G, szerk.: Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. *Medicina*, Budapest, 2009, 133-166.
  21. **Kempler P:** Metforminnal nem megfelelően beállított 2-es típusú diabetesesekben alkalmazott vildagliptin- és glimepiridkezelés hatékonysága és biztonságossága. *Magyar Belorvosi Archivum* 2009; 62: 279-283.
  22. **Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RS:** A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *Journal of endocrinology* 2009; 201: 59-66.
  23. **Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR, NN2211-1310 International Study Group:** Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1335-1342.
  24. **Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S:** Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 2009; 26: 268-278.
  25. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B:** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008, 31: 1-11.
  26. **Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Zdravkovic M, Gumprecht J:** Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 417-423.
  27. **Nauck MA:** Glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes; the  $\beta$ -cell and beyond. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008; 10(Suppl. 3): 2-13.
  28. **Nauck MA, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, During M, Matthews, DR:** Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 met). *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.
  29. **Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi, AM, Zhou, YQ, Riazi, AM, Baggio, LL, Henkelman, MR, Husain, M, Drucker, DJ:** The GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes following experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975-983.
  30. **Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R,**

- Filetti S, Thomsen AB, Sondergaard RE, Davies M:** Liraglutid versus sitagliptin for patients with type-2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447-1456.
31. **Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montana E, Cuddihy R, Filetti S, Garber A, Thomsen BA, Hartvig H, Davies M:** One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-labeled trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 397-407.
32. **Rolin B, Larsen MO, Gotfredsen CF, Deacon CF, Carr RD, Wilken M, Knudsen LB:** The long-acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 745-752.
33. **Rurik I:** Obesity and diabetes type 2 – the most common metabolic disorders in Hungarian primary care. *Primary Care* 2003; 3-12:207.
34. **Rurik I, Gyömörey E, Biró L, Nagy K, Regölyi-Mérey A, Antal M:** Nutritional status of elderly subjects living in Budapest. *Acta Alimentaria* 2003; 32/4:363-371.
35. **Rurik I, Sandholzer H:** Obesity among Hungarian elderly. *Acta Alimentaria* 2009; 38:361-367.
36. **Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic SS, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R:** Significantly better glycaemic control and weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with insulin glargine: all as add-on to metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008; 57 (Suppl. 1): A159-160.
37. **Russel-Jones D:** Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutid, a once-daily human GLP-1 analogue. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 297: 137-140.
38. **Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena R, Ceriello A, Charbonnel B, Hanefeld M, Lehmann R, Malecki MT, NESTO R, Pirags V, Scheen A, Seufert J, Sjöholm A, Tsatsoulis A, DeFronzo R:** Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010; DOI 10.1007/s00125-010-1702-3.
39. **Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashimoto M, Matsuki M, Kaku K:** The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*, 2011; 54: 1098-1108.
40. **Todd JF, Bloom SR:** Incretins and other peptides in the treatment of diabetes. *Diabetic Medicine* 2007; 20: 223-232.
41. **VilSBøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, Verhoeven R, Bugánová I, Madsbad S:** Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608-1610.
42. **Winkler G.:** Az inkretinek. In: Jermendy Gy, Winkler G, szerk. *Inkretinhatáson alapuló antidabetikus terápia cukorbetegségben.* Medicina, Budapest, 2009, 39-98.
43. **Zinman B, Gerich J, Buse J, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L:** Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 1224-1230.
44. **Zinman B, Buse J, Falahati A, Moses A:** Attaining a clinically relevant endpoint of HbA1c<7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia with liraglutide as compared to other therapies in type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of the LEAD studies. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl 1):S291 (A743) (Abstract)


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



# Aflamin<sup>®</sup> termékcsalád a gyulladásos, fájdalmas állapotok komplex kezelésére

 **Aflamin<sup>®</sup>** *filmtabletta*  
aceclofenac 100 mg

 **Aflamin<sup>®</sup> rapid**  
aceclofenac 100 mg  
*por szuszpenzióhoz*

 **Aflamin<sup>®</sup> krém**  
aceclofenac 15 mg/1 g  
60 g



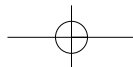
RICHTER GEDEON

 **Almirall**

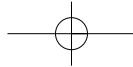
1103 Budapest, Gyömrői út 44. Reumatológiai Marketing Osztály: 431 5720 [www.richter.hu](http://www.richter.hu)  
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

**AFLAMIN<sup>®</sup> és AFLAMIN<sup>®</sup> RAPID Gyógyszerkészítmény megnevezése:** Aflamin filmtabletta és Aflamin rapid por belsőleges szuszpenzióhoz **Hatóanyag:** 100 mg aceclofenac tablettánként/ tasakonként **Terápiás javallatok:** Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként reumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoietica (Morbus Bechterew), arthrosis, valamint egyéb fájdalmas mozgásszervi kórképek (pl. periarthrités humeroscapularis és egyéb extraartikuláris rheumatizmusok) esetén. Különböző fájdalmas állapotokban (mint pl. derékfájás, fogfájás, valamint primer dysmenorrhoea) fájdalomcsillapítóként. **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal vagy egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diklofenak), ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopirin) vagy más nem szteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy akut rhinitis. Aktív peptikus fekély vagy gastrointestinális vérzés. Terhesség, szoptatás. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkorú alkalmazás. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **Normatív támogatás:** Aflamin 100 mg 30X: 260 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 520 Ft, Aflamin rapid 100 mg 20X: 173 Ft. **Térítési díj normatív támogatás esetén:** Aflamin 100 mg 30X: 1088 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 2181 Ft, Aflamin rapid 100 mg 20X: 724 Ft. **Fogyasztói ár:** Aflamin 100 mg 30X: 1384 Ft, Aflamin 100 mg 60X: 2701 Ft, Aflamin rapid 100 mg 20X: 897 Ft. **Forgalomba hozatali OGYI engedély száma:** filmtabletta 30x OGYI-T-6689/01; filmtabletta 60x OGYI-T-6689/03; rapid OGYI-T-6689/06. **További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz!** Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg.

**AFLAMIN<sup>®</sup> KRÉM Gyógyszer megnevezése:** Aflamin krém **Hatóanyag:** 15 mg aceclofenac 1 g krémekben **Terápiás javallatok:** Mindenféle mozgásszervi eredetű lokális fájdalommal és gyulladással járó folyamat kezelésére alkalmazható, beleértve a traumás sérüléseket is. Alkalmazható az ín, ínizsalag, izom és ízületek gyulladásának csökkentésére, például rándulás, túleröltetés vagy zúzódás esetén, valamint derékfájdalomra (lumbago) illetve torticollis, periarthrités esetén. **Alkalmazás:** a készítmény csak külsőleg alkalmazható és kötés alatt nem használható. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával (aceclofenac) vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Nem adható olyan betegeknek sem, akik egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentőre túlérzékenységet mutattak. Nem alkalmazható olyan betegek kezelésére sem, akiknél korábban az acetil-szalicilsav vagy más nem szteroid gyulladásgátló szer asthma rohamot, urticariát vagy akut rhinitist váltott ki. Gyermekek esetében nincs tapasztalat az Aflamin krém alkalmazásáról, ezért ellenjavallt az adása. **Rendelhetőség:** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer **Forgalombahozatali OGYI engedély száma:** OGYI-T-6689/05 **További részletes információkat az alkalmazási előírás tartalmaz!** Az esetleges változások a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon tekinthetők meg. Lezárás dátuma: 2011.09.17.







## A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK KOCKÁZATA ÉS A SZTATINKEZELÉS NEM ALKOHOLOS EREDETŰ ZSÍRMÁJBAN

Dr. Werling Klára, Dr. Péter Zoltán, Dr. Tulassay Zsolt

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) a leggyakoribb krónikus májbetegség, amely csökkenti a betegek életkilátásait. A májbetegség előrehaladása mellett ebben szerepet játszanak a cardiovascularis betegségek. Egy 11,5 évig tartó követéses vizsgálatban a nem alkoholos eredetű zsírmájban szenvedő betegek 11%-ában alakult ki újonnan koszorúér-betegség. A kutatási eredmények azt mutatják, hogy zsírmáj esetében a metabolikus szindrómában fennálló kockázati tényezők mellett a májelzsírosodás és gyulladás során felszabaduló citokinek hozzájárulnak az érlemeszesedés és a cardiovascularis betegségek kialakulásához. A cardiovascularis betegségek fokozott kockázata és szerepük a nem alkoholos eredetű zsírmájban szenvedő betegek halálozásában elengedhetetlenné teszi a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának megelőzését. A megelőzésre javasolt sztatinkezelés alkalmazható nem alkoholos eredetű zsírmáj esetén. Súlyos májkárosodás sztatinkezelésnél nagyon ritka, és a gyógyszer nem jelent további kockázatot a májbetegség romlása szempontjából. NAFLD betegekben a sztatinkezelésnek nemcsak a cardiovascularis betegségek kockázatának csökkentésében van szerepe, de terápiás hatása is lehet azáltal, hogy javulnak a májenzimértékek és csökken a májelzsírosodás mértéke.

**Kulcsszavak:** nem alkoholos eredetű zsírmáj, szív- és érrendszeri betegségek, sztatinkezelés

Werling K, Péter Z, Tulassay Zs: RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND STATIN THERAPY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER

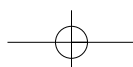
**SUMMARY:** The nonalcoholic fatty liver is the most common cause of chronic liver disease, at which the patients have lower life expectancy. Cardiovascular morbidity and mortality are in fact more important than hepatic adverse events in patient population. New onset coronary diseases occurred in 11% of patients during the follow-up period of 11.5 years. The patients with nonalcoholic fatty liver disease meet the diagnostic criteria for metabolic syndrome and they have multiple risk factor of cardiovascular diseases. Nonalcoholic fatty liver disease may be involved in the pathogenesis of cardiovascular disease possibly through the systemic release of cytokines from the steatotic and inflamed liver. Health care providers managing patients with nonalcoholic fatty liver disease should recognize this increased cardiovascular risk and should undertake early aggressive risk factor modification. Statins can be used in patients nonalcoholic fatty liver disease. Liver failure may occur very rarely with statin therapy. There is no evidence that patients with preexisting liver disease are at increased risk of statin-induced hepatotoxicity. Statins can reduce the cardiovascular risk, they may actually improve the liver enzymes and liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, statin therapy

Magy Belorv Arch, 2011; 64. 219–224.

A nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD) előfordulási gyakorisága világszerte nő<sup>48</sup>, a nyugati országokban a leggyakoribb krónikus májbetegség<sup>4, 13, 31, 46</sup>, ahol a felnőtt lakosság 20–30%-át érinti. Magas vérnyomásban és cukorbetegségben szenvedőkben 70–90%-ban fordul elő. Az NAFLD diagnózisának felállításában a laboratóriumi vizsgálatok mellett a máj szövettani vizsgálata segít; a kritérium a májsejtek több mint 5%-át érintő elzsírosodás. A diagnózist tovább erősíti a hasi UH-vizsgálattal igazolt steatosis hepatis, az egyéb krónikus májbetegségek kizárása és a napi 20 g-nál kevesebb alkohol fogyasztása. Az NAFLD csoportjába

tartozik a steatosis mellett a steatohepatitis (NASH) is, az utóbbinak rosszabb a prognózisa. Míg a steatosisos betegek 1–5%-ában fejlődik ki 10 év alatt májcirrhosis, addig a NASH esetében ez az arány 15–39%<sup>48</sup>. A májbetegség előrehaladása mellett egyéb tényezők is szerepet játszanak a betegek csökkent életkilátásában. Az elmúlt évek vizsgálatai igazolták, hogy NAFLD betegekben fokozott a cardiovascularis szövődmények kialakulásának esélye, ami tovább rontja a betegek életesélyeit. Ez aláhúzza annak szükségességét, hogy az NAFLD betegek gondozása során fokozott figyelmet kell fordítani a szív- és érrendszeri szövődmények fel-



ismerésére és kezelésére. Emelkedett májenzimértékeknél az orvosok sokszor óvakodnak felírni a lipid-csökkentő gyógyszereket, amelyek ajánlottak a cardiovascularis kockázat csökkentésére. Az elmúlt években több tanulmány látott napvilágot a sztatinkészítmények alkalmazásáról és annak következményeiről emelkedett májenzimértékeknél és májbetegségekben.

### **Cardiovascularis betegségek előfordulása NAFLD betegekben**

Az NAFLD szoros összefüggést mutat a metabolikus szindrómával, amely fokozott kockázatot jelent a cardiovascularis betegségek kialakulása szempontjából. A metabolikus szindrómára jellemző eltérések, mint a centrális elhízás, a kóros trigliceridszint, a magas vérnyomás, a csökkent high density lipoprotein koleszterin (HDL) érték és a 2-es típusú cukorbetegség gyakoriak NAFLD betegekben<sup>28</sup>. A 2-es típusú cukorbetegség és a magas vérnyomás 15-ször gyakrabban fordul elő steatohepatitisben, mint egyszerű steatosisban, függetlenül a betegek életkorától és a testtömegindextől (BMI)<sup>42</sup>.

Az elmúlt évek vizsgálatai azt igazolták, hogy a metabolikus szindrómában fennálló kockázati tényezők mellett, az NAFLD-ben kialakuló gyulladás tovább fokozza az érbetegségek kialakulásának esélyét<sup>38, 46, 48</sup>. Olasz orvosok 2-es típusú cukorbetegségben igazolták, hogy nagyobb a koszorúér- (23% vs. 15,5%), az agyi (17,2% vs. 10,2%) és a perifériás érbetegségek (12,8% vs. 7%) aránya NAFLD fennállása esetén szemben azokkal, akiknél májelszírosodás nem alakult ki<sup>44</sup>. Az érbetegségek gyakoribb előfordulása független volt az egyéb kockázati tényezőktől. Egy több mint 2000 férfit érintő vizsgálatban összefüggést találtak a hasi UH-vizsgálattal igazolt NAFLD és az ischaemiás szívbetegség gyakoribb előfordulása között<sup>34</sup>.

Kadayifci és mtsai (27) NASH talaján kialakult cirrhosisban és egyéb eredetű májzsugorban vizsgálták a szív- és érrendszeri betegségek (CD) előfordulását. Vizsgálataikkal igazolták, hogy a zsírmáj talaján kialakult cirrhosisban szignifikánsan gyakoribb a koszorúér-betegség, mint egyéb etiológia esetén (21,6% vs. 5%,  $p = 0,005$ ).

Targher és mtsai<sup>43</sup> az érlemezésedet vizsgálták az arteria carotis intima-media vastagságának (IMT) mérésével NAFLD betegekben. Eredményeikkel azt igazolták, hogy az IMT nagyobb nem alkoholos steatohepatitisben ( $1,14 \pm 0,2$  mm), mint az egészséges kontroll személyekben ( $0,82 \pm 0,12$  mm), függetlenül az életkortól, a nemtől és a BMI-től. A szerzők összefüggést találtak az IMT és a steatosis, a gyulladás és a kötőszövet-átépülés súlyossága között.

### **Cardiovascularis betegségek hatása a betegek életkilátásaira**

Az USA-ban végzett vizsgálat igazolta, hogy az NAFLD betegekben nagyobb a halálozási arány, mint

az átlagnépességben. 8–10 éves követés során az NAFLD betegek 13–45%-a halt meg, és a vezető halálók a szív koszorúereinek betegsége (CD) volt, amely 25–28%-uk haláláért volt felelős<sup>2</sup>.

Egy 132 beteget érintő, 18 évig tartó tanulmányban szövettanilag igazolt NAFLD betegekben a daganatok után a cardiovascularis betegségek voltak a leggyakoribb halálók<sup>37</sup>. Egy svéd vizsgálat nagyobb cardiovascularis halálozást talált NAFLD esetén a lakosság többi részéhez viszonyítva<sup>15</sup>. Dunn és mtsai egy 980 NAFLD beteget érintő 8,7 évig tartó megfigyelésben szignifikánsan nagyobb összhálaozást és cardiovascularis halálozást találtak zsírmáj esetén, különösen a 45–54 éves korcsoportban<sup>14</sup>.

### **A cardiovascularis betegségek kialakulásában szerepet játszó tényezők nem alkoholos eredetű zsírmájban**

Vizsgálattal igazolták, hogy kapcsolat van a májelszírosodás mértéke és az inzulinrezisztencia (IR) között. Kotronen és mtsai a máj zsirtartalmának 54%-os növekedése mellett az inzulinérzékenység 24%-os csökkenését észlelték 2-es típusú cukorbetegségben<sup>30</sup> a nem cukorbetegséghez képest. A máj zsirtartalmának növekedése összefüggést mutatott az inzulinrezisztencia növekedésével nemcsak a májban, hanem a perifériás szövetekben is<sup>30</sup>. Az IR következtében károsodik az endothel az erekben, csökken a nitrogén-monoxid-termelés<sup>8</sup> és nő a cardiovascularis betegségek kialakulásának esélye. Egy másik vizsgálat nem cukorbetegségben<sup>20</sup> igazolta a májelszírosodás, az inzulinrezisztencia és a CD közötti szignifikáns kapcsolatot.

Kövérekben megnövekszik a visceralis zsír mennyisége, az ebből felszabaduló zsírsavak, IL-6 és adipokinek bekerülnek a májba, és ott gyulladást okoznak. A visceralis elhízás szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában<sup>35</sup>, valamint a zsírszövetből felszabaduló tumornekrozis faktor- (TNF-) alfa hozzájárul az adiponektinszint csökkenéséhez<sup>35</sup>. Az adiponektin védőhatású citokin, amelynek csökkent szintje hozzájárul az érlemezés kialakulásához<sup>11, 23, 40</sup>. A hasi elhízás emellett összefüggést mutat a bal kamra működési zavarával és a betegek halálozásával<sup>3</sup>. A visceralis zsírlerakódás megítélésére a derékbőség mérését használják<sup>22</sup>, ennek növekedése szoros kapcsolatot mutat a koszorúerek betegségével<sup>36</sup>.

NAFLD betegekben nemcsak a kövérség, a cukorbetegség és a magas vérnyomás fokozza a cardiovascularis betegségek kialakulásának veszélyét, hanem az anyagcsere-betegségben fennálló krónikus gyulladás, hemosztáziszavar és a trombogén faktorok erősödése is<sup>17</sup>. Edinburghi kutatók metabolikus szindrómában magasabb fibrinogén-, szöveti plazminogén aktivátor, E-szelektin-, C-reaktív protein (CRP), ICAM- és IL-6-szinteket mértek szemben azokkal, akiknél az anyagcsere-betegség nem állt fenn<sup>51</sup>. A nagy érzékenységű CRP fontos előrejelzője a cardiovascularis

eseményeknek<sup>17</sup>. Egy másik vizsgálat magasabb CRP-, fibrinogén-, von-Willebrand faktor és plazminogénaktivátor gátló szintet talált májelzsírosodásban szemben azokkal, akiknek nem volt májelzsírosodásuk<sup>45</sup>. NAFLD-ben az IL-6- és a CRP-szintek összefüggést mutattak a gyulladás és kötőszövetes átépülés mértékével<sup>50</sup>.

A kutatási eredmények azt mutatják, hogy NAFLD esetében a metabolikus szindrómában fennálló kockázati tényezők mellett a májelzsírosodás és gyulladás során felszabaduló citokinek is hozzájárulnak az érelmeszesedés és cardiovascularis betegségek kialakulásához<sup>46</sup>.

#### A koszorúér-betegség kockázatának megítélése nem alkoholos eredetű zsírmájban

Koszorúér-betegségek kialakulásának esélyét a Framingham-féle kockázatbecslés (FRS) segítségével határozzák meg. Ez figyelembe veszi a beteg nemét, életkorát, a magas vérnyomást, az LDL- és összkoleszterinszintet, cukorbetegséget és a dohányzást<sup>52</sup>. Ennek alapján a betegeket kis (<10%), közepes (10–20%) és nagy kockázatú (>20%) csoportba sorolja<sup>18</sup>. Az első tanulmány, amely májbetegknél használta az FRS-becslést, nagyobb alanin-aminotranszferáz értéknél vizsgálta a 10 éves CD-kockázatot<sup>26</sup>. Az eredmények igazolták a nagyobb CD-kockázatot NAFLD esetén, amely összefüggés még szorosabb volt nők körében. Az FRS-becslés alkalmazásával egy másik vizsgálat azt találta, hogy NAFLD esetén szignifikánsan nagyobb a CD-kockázat, mint a hasonló nemű és életkorú népességben<sup>47</sup>. Villanova és mtsai<sup>49</sup> az érendothel működését vizsgálták, amelynek során az arteria brachialisban mérték az áramlással összefüggő vasodilatációt. Eredményeik azt mutatták, hogy NAFLD-ben károsodik az endothelium működése a hasonló korú és nemű kontroll személyekéhez és hasonló állapotú metabolikus szindrómás betegekéhez képest. Zsírmájban az érendothel működési zavara hozzájárul a koszorúér-betegség gyakoribb előfordulásához. Egy 11,5 évig tartó követéses vizsgálatban a NAFLD betegek 11%-ában alakult ki koszorúér-betegség<sup>47</sup>, az érték nem tért el a becsült kockázattól.

#### A cardiovascularis betegségek kialakulásának megelőzése sztatinkezeléssel

A cardiovascularis betegségek fokozott kockázata és szerepük a NAFLD betegek halálozásában fontossá teszi a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának megelőzését. A kockázat csökkentésére ajánlott sztatinkezelést sokszor nem kapják meg a betegek NAFLD esetén, mert a fennálló magasabb májenzimek, májbetegség miatt az orvosok óvakodnak alkalmazni ezeket a gyógyszereket. Az elmúlt években több tanulmány jelent meg a sztatinkezelés biztonságos alkalmazásáról májbetegségekben.

#### Sztatinkezelés alatti májenzimszint-emelkedés

Chalasanani és mtsai vizsgálták<sup>10</sup> a sztatinek hatását emelkedett májenzimértékű betegekben. Az eredményeket összehasonlították sztatinkezelésben nem részesülő emelkedett enzimszintű és sztatinkezelésben részesülő normális májenzimszintű betegek adataival. Normális kiindulási májenzimérték esetén a betegek 0,2%-ában, a magasabb kiindulási enzimértékű betegek 0,6%-ában alakult ki a normális érték 3-szorosát meghaladó májenzimszint-emelkedés a sztatinkezelés alatt. A gyógyszert nem szedők 0,4%-ában szintén magasabb enzimértéket észleltek ezen időszak alatt. A különbség a csoportok között nem volt szignifikáns. Az eredmény azt mutatja, hogy az emelkedett májenzimszint nem jelez fokozott hajlamot a sztatinek okozta májkárosodás kialakulására. A szerzők egy másik vizsgálatukban megállapítják<sup>9</sup>, hogy a sztatinkezelés megkezdése után tünetmentes enzimemelkedés gyakran előfordul, ami a gyógyszer folytatása ellenére megszűnhet. Az irodalmi adatok alapján a normális értéktartomány felső határát 3-szorosan meghaladó, tartós enzimemelkedés kevesebb mint 3%-ban fordul elő (1. táblázat), a jelentős májsejtkárosodással járó mellékhatás nagyon ritka. Az adatok azt mutatják, hogy a sztatinek adagjának növelésével gyakoribb a májenzim-emelkedés, de a szerzők véleménye szerint nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a nagyobb dózisu sztatinek esetén fokozódna a súlyos májkárosodás kialakulásának esélye. Nem találtak kapcsolatot a májkárosodás súlyossága és a beteg életkora, neme, egyéb betegségei és a sztatinek fajtája között.

Egy prospektív tanulmányban<sup>41</sup> napi 40 mg pravasztatin hatását hasonlították össze placebóval. Nem találtak szignifikáns különbséget a csoportok között a mellékhatások tekintetében, beleértve a májenzim-emelkedést is. Kiinduláskor a placebo csoportban 262, a pravasztatin szedőknél 312 betegnek volt magasabb májenzimértéke. A kezelés során ezeknél a betegekben a májenzimszint 3-szoros emelkedése a pravasztatint sze-

1. táblázat. Összefüggés a sztatinek adagjának és a kezelés alatt előforduló, a normális érték felső határát háromszorosan meghaladó alanin-aminotranszferáz-emelkedés gyakorisága (%) között<sup>9</sup>

Sztatín	Sztatín adagja				
	0 mg (placebo)	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatin	0,1		0,1	0,9	2,3
Simvastatin			0,7	0,9	2,1
Pravastatin	1,3			1,4	
Fluvastatin	0,3		0,2	1,5	2,7
Atorvastatin		0,2	0,2	0,6	2,3
Rosuvastatin		0	0	0,1	



dők 5%-ánál, a placebo csoportban a betegek 7,3%-nál fordult elő.

Lewis és mtsai nagy dózisu, napi 80 mg pravastatin kezelést alkalmaztak májbetegeknél<sup>33</sup>. A betegek 64%-ának nem alkoholos eredetű zsírmája, 24%-ának HCV okozta májbetegsége és 12%-ának egyéb krónikus májbetegsége volt. A placebóval szemben a pravastatin szedő csoportban jelentősebb volt az összkoleszterin- (20% vs. 3%) és az LDL-koleszterin-szint csökkenése (31% vs. 3%), ugyanakkor a normális ALT-érték felső határát 2-szeresen meghaladó enzimemelkedés kisebb arányban fordult elő a gyógyszert szedőkben (7,5% vs. 12,5%).

A Dallas Heart Study 140 betegben vizsgálta a sztatinkezelés biztonságosságát steatosis hepatis fennállása esetén<sup>6</sup>. A szerzők megállapították, hogy a kontroll betegekhez képest a sztatinkezelésnél nem volt gyakoribb a májelzsírosodás mértékének növekedése és az alaninaminotranszferáz-szint emelkedése.

A GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) vizsgálat a hosszú távú sztatinkezelés hatását és biztonságosságát vizsgálta emelkedett májenzimértékű koszorúérbetegeknél<sup>3</sup>. A sztatinkezelés során jelentősen javultak a májenzimértékek, szemben azokkal, akik nem kapták a gyógyszert. A kezelt betegek 10%-ában alakult ki újabb cardiovascularis esemény a kezelés alatt, míg a sztatinkezelésben nem részesülők 30%-ában. A normális érték 3-szorosát meghaladó, a sztatinkezelés felfüggesztését igénylő májenzim-emelkedés a betegek <1%-ánál alakult ki.

Egy neves hepatológusokból álló bizottság véleményét összefoglaló cikk<sup>12</sup> és a Mayo Klinika közleménye kiemeli<sup>7</sup>, hogy a sztatinkezelés alatt előforduló akut májelégtelenség nagyon ritka, amit idioszinkráziás reakció okoz. Law és Rudnicka ennek gyakoriságát évente egy esetre becsüli 1 millió gyógyszereszedő közül<sup>32</sup>. A szakemberek véleménye alapján a sztatin alkalmazható mérsékelt emelkedett májenzimértékeknel és Child A stádiumú, kompenzált májcirrhosisnál is. Dekompenzált májsugor esetén adása ellenjavallt. A cikkek kiemelik, hogy a sztatinkezelés első 12 hetében előforduló enzimemelkedés általában tünetmentes, visszafordítható és nem jár szövettani májkárosodással, ezért a sztatinkezelés alatt jelentkező kismértékű enzimemelkedésnél nem indokolt a gyógyszer szedésének elhagyása. Abban az esetben, ha a jelentős májenzim-emelkedést a szérumban magasabb direkt bilirubin szintje kíséri, ami a gyógyszer okozta májkárosodás egyik fontos mutatója, akkor javasolt a gyógyszereszedés leállítása.

### Sztatinkezelés nem alkoholos zsírmájban

Horlander és mtsai hét betegben tanulmányozták 12 hónapig az atorvastatin hatását, és a májenzimek csökkenése mellett a máj szövettani eltéréseinek javulását észlelték NASH betegeknél<sup>24</sup>. Hasonlóan az atorvastatin hatását vizsgálták Hyogo és mtsai 31 NASH beteg-

ben. A laboratóriumi eredmények kedvező változása mellett a májelzsírosodás csökkenését találták. A betegek 76%-ában nem változott, 4 betegben romlott a kötőszövet-átépülés mértéke a 24 hónapos kezelés alatt<sup>25</sup>. Ugyanezt a gyógyszert adták még két tanulmányban nem alkoholos májelzsírosodásban 6, illetve 12 hónapig, és a laboratóriumi eredmények javulását észlelték, de szövettani vizsgálatot nem végeztek<sup>21, 29</sup>. A szerzők megállapítják, hogy a gyógyszer hatékony és biztonságos NAFLD-ben.

Ekstedt és mtsai 68 NAFLD betegben vizsgálták a sztatinkezelés hatását a betegség progressziójára. Az elzsírosodás mértéke szignifikánsan csökkent a kezelés alatt. Négy betegben fokozódott a kötőszövet-átépülés mértéke, a többi betegnél nem változott. A szerzők javasolják a sztatinkezelést NAFLD betegeknél<sup>16</sup>.

Egy 16 NAFLD beteget érintő vizsgálatban sztatinkezelés hatására csökkent az LDL-szint, de nem javultak sem a májenzimek, sem a szövettani eltérések<sup>39</sup>.

A St. Francis Heart Study-ban 1005 beteget választottak be a vizsgálatba, melyben random módon vagy 20 mg atorvastatint, 100 IU E-vitamint és 1 g C-vitamint vagy placebót kaptak<sup>19</sup>. A zsírmáj megállapításához CT-vizsgálatot használtak, és akkor mondták ki a diagnózist, ha a máj/lép sugárelnyelésének aránya <1 volt. A placebo csoportban 229 betegnél, a kezeltknél 226 esetben végezték el a CT-vizsgálatot a kezelés kezdetekor, 2 és 4 év múlva. A kezelt csoportban 71%-kal csökkent a májelzsírosodás mértéke 4 éves kezelés hatására.

Egy magyar munkacsoport 45 NAFLD beteget vizsgált, akiknek 2-es típusú cukorbetegsége és metabolikus szindrómája volt<sup>1</sup>. A betegek vagy simvastatin (20 mg) vagy ezetimib/simvastatin (10/10 mg) kezelésben részesültek, és a vérzsírszintek javulása mellett a májenzimértékek szignifikáns csökkenését észlelték mindkét csoportban. A szerzők megállapítják, hogy a sztatinkezelés hatékony és biztonságosan alkalmazható NAFLD betegeknél, akikben fokozott a cardiovascularis kockázat.

### Összefoglaló megjegyzések

Nem alkoholos eredetű zsírmájban romlik a betegek életkilátása, ami nemcsak a májbetegség előrehaladásának következménye, hanem abban a cardiovascularis betegségek kialakulása is szerepet játszik. NAFLD esetén a betegek leggyakrabban szív- és érrendszeri betegségekben halnak meg. A NAFLD diagnózisának felállításakor javasolt a betegek cardiovascularis állapotának felmérése is. A gondozás során fokozott figyelmet kell fordítani a májbetegség mellett a cardiovascularis szövődmények kialakulására. A megelőzésre javasolt sztatinkezelés alkalmazható NAFLD esetén. Súlyos májkárosodás sztatinkezelés során nagyon ritka, és májbetegség esetén nem jelent további rizikót a betegség romlása szempontjából. NAFLD betegeknél a sztatinkezelésnek nemcsak a cardiovascularis betegsé-

gek kockázatának csökkentésében van szerepe, de terápiás hatása is lehet, mert javulnak a májenzimértékek és csökken a májzsírosodás mértéke.

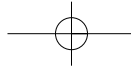
## Irodalom

1. **Abel T, Fehér J, Dinya E, Eldin MG, Kovács A:** Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2009; 15:6-11.
2. **Adams LA, Lymp JF, St Sauver J:** The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113-121.
3. **Ammar KA, Redfield MM, Mahoney DW, Johnson M, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ:** Central obesity: association with left ventricular dysfunction and mortality in the community. *Am Heart J* 2008; 156:975-981.
4. **Angulo P:** Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-1231.
5. **Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagianis A, Mikhailidis DP;** GREACE Study Collaborative Group: Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376:1916-1922.
6. **Browning J:** Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44:466-471.
7. **Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER:** Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:349-356.
8. **Cersimo E, DeFronzo RA:** Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:423-436.
9. **Chalasani N:** Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41:690-695.
10. **Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J:** Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126:1287-1292.
11. **Chandram M, Philips SA, Ciaraldi CK, Henry RR:** Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26:2442-2450.
12. **Cohen DE, Anania FA, Chalasani N:** An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: Suppl: 77-81.
13. **de Alwis NMW, Day CP:** Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48:Suppl 1:S104-S112.
14. **Dunn W, Xu R, Wingard DL:** Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263-2271.
15. **Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL:** Long-term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-873.
16. **Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S:** Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47:135-141.
17. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult. *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
18. **Ford ES, Giles WH, Mokdad AH:** The distribution of 10 year risk for coronary heart disease among us adults: findings from the National Health and Nutrition examination survey. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1791-1796.
19. **Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD:** Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:71-77.
20. **Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B:** Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49:1537-1544.
21. **Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Montegudo JA, Garcia-Buely L, Moreno-Otero R:** A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver patients *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* 2006; 23, 1643-1647
22. **Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME:** Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obes Res* 1996;4:533-547.
23. **Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T:** Association of hypoadiponectinaemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006; 55:1653-1657.
24. **Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G:** Atorvastatin for the treatment of NASH [abstract]. *Gastroenterology* 2001; 120: A544.
25. **Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K:** Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57:1711-1718.
26. **Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP:** Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43:1145-1151.
27. **Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, Merriman RB, Bass NM:** Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: A comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol* 2008; 49:595-599.
28. **Kashab MA, Liangpunsakul S, Chalasani N:** Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10:73-80.
29. **Kiyici M, Gulten M, Gurel S:** Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:713-718.
30. **Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H:** Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2008; 135:122-130.
31. **Kotronen A, Yki-Jarvinen H:** Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.

32. **Law M, Rudnicka AR:** Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;9:52–60.
33. **Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R:** Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46:1453–1463.
34. **Lin YC, Lo HM, Chen JD:** Sonographic fatty liver, overweight and ischaemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4838-4842.
35. **Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR:** Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *Am J Endocrinol Metab* 2007; 292:166-174.
36. **Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, Avia LF:** Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2009; 120:2029-2032.
37. **Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T:** Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-1419.
38. **Misra VL, Khashab M, Chalasani N:** Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:50-55.
39. **Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA:** A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:990-994.
40. **Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S:** Hypoadiponectinaemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J* 2007; 71:1703-1709
41. **Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, Davis BR, Friedman CP, Braunwald E:** Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2002; 105:2341-2346.
42. **Sung KC, Ryan MC, Wilson AM:** The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 2009; 203:581-586.
43. **Targher G, Bertolini L, Padovani R:** Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325-1330.
44. **Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcado G:** Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:1212-1218.
45. **Targher G, Bertolini L, Zoppini G:** Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complication in Type I diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med* 2005; 22:999-1004.
46. **Targher G, Day CP, Bonora E:** Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-1350.
47. **Treeprasertsuk S, Angulo P, Adams LA, Lindor KD:** The framingham risk score accurately predicts the higher risk of coronary heart disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136:97: Suppl 91:A645.
48. **Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD:** Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56:35-45.
49. **Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S:** Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42:473-480.
50. **Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z:** Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1372-1379.
51. **Wild SH, Byrne CD, Tzoulaki I, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG:** Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*. 2009; 203:604-609.
52. **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB:** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.

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





## COELIAKIA A SIKERTELEN GYERMEKVÁLLALÁS HÁTTERÉBEN

Dr. Kovács Mónika<sup>(1)</sup>, Dr. Szenes Mária<sup>(1)</sup>, Dr. Horváth Tihamér<sup>(2)</sup>, Dr. Vajda György<sup>(2)</sup>, Dr. Gasztonyi Beáta<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg, Belgyógyászati osztály

<sup>(2)</sup>Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg, Szülészeti-Nőgyógyászati osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A coeliakia genetikailag fogékony emberekben környezeti tényezők hatására kialakuló autoimmun betegség, amelynek gyomor-bél rendszeri tünetei mellett jól ismertek extraintestinalis megnyilvánulásai is. Ez utóbbiak között kiemelt jelentősége van a sikertelen gyermekvállalásnak. Nőkben késői menarche, korai menopauza, szekunder amenorrhoea, meddőség, habituális vetélés, magzati retardáció, koraszülés, halvaszülés, férfiakban gonadális diszfunkció és kóros spermalelet háttérben állhat lisztérzékenység. A szerzők célul tűzték ki a lisztérzékenység igazolását, illetve kizárását gyermektelen párokban. A Zala Megyei Kórház Immunológiai szakrendelésén 2004–2010 között sikertelen gyermekvállalás miatt 223 pár mindkét tagjánál anamnéziszefelvétel, fizikális vizsgálat, laboratóriumi és immunszerológiai vizsgálatok – köztük szöveti transzglutamináz elleni antitest – meghatározása, továbbá az antitestet hordozó egyéneknél a mély duodenumból biopszia történt. A szöveti transzglutamináz elleni antitest 6/223 nőben volt pozitív, köztük 3/223 (1,34%) esetben a szövettani vizsgálat megerősítette a coeliakia diagnózisát. A férfiak körében 2/223 (0,9%) antitesthordozás igazolódott, a szövettan mindkét esetben kórjelzőnek bizonyult. A spermavizsgálat mindkettőjükönél élettani paramétereket mutatott. A vizsgálat kuriózumát adja, hogy egyik coeliakiás férfi beteg az ugyancsak a szerzők által igazolt coeliakiában szenvedő nő párja. A követési időszakban alkalmazott gluténmentes diéta, továbbá esetenként antifosfolipid szindróma miatti acetil-szalicilát- és autoimmun thyreoiditis következtében kialakult latens hypothyreosis miatti levothyroxinkezelés mellett egy nőbeteg és a coeliakiás házaspár nő tagja spontán fogantatást követően egészséges gyermeket szült. A vizsgálat rávilágít arra, hogy sikertelen gyermekvállalás miatt kivizsgálásra kerülő párok mindkét tagját coeliakia irányában is érdemes szűrní, hiszen megfelelő diétával a reprodukciós elégtelenség megszüntethető.

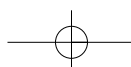
**Kulcsszavak:** coeliakia, gluténmentes diéta, sikertelen gyermekvállalás

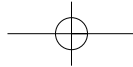
Kovács M, Szenes M, Horváth T, Vajda Gy, Gasztonyi B: CELIAC DISEASE IN THE BACKGROUND OF REPRODUCTIVE DISORDERS

**SUMMARY:** The celiac disease as an autoimmune disorder, which can develop in genetic susceptible people caused by external factors, has got not only gastrointestinal but also extraintestinal manifestations. Among these the reproductive disorder has an outstanding importance; because in women celiac disease could lead to delayed menarche, early menopause, secondary amenorrhea, infertility, recurrent miscarriage, intrauterine growth retardation, premature birth, still-birth, furthermore it could occur in the background of male gonadal dysfunction and pathological function of sperm too. The authors set an aim to investigate celiac disease in the sterile couples. Between 2004 and 2010, on the Department of Immunology in the Zala County Hospital 223 couples with reproductive disorders underwent, in addition to history taking and physical examination, an assessment by immune-serologic tests – among others anti-tissue transglutaminase antibody –, moreover in patients with anti-tissue transglutaminase antibody an biopsy was taken from the deep duodenum too. Positive anti-tissue transglutaminase antibody was demonstrated in 6/223 women, including 3/223 (1.34%) patients with such a biopsy which confirmed the diagnosis of celiac disease. Besides there are 2/223 (0.9%) men with presence of anti-tissue transglutaminase antibody and the biopsy from their duodenum verified also pathological. Their findings of sperm were physiological. Curiously, one of these men was the husband of the woman with celiac disease that was diagnosed by the authors too. In the follow-up period a woman and the wife from the couple suffered from celiac disease gave birth to a healthy baby after a spontaneous conception with gluten-free diet and in consequence of antiphospholipid syndrome with acetylsalicylic acid therapy and in case of hypothyroidism because of autoimmune thyroiditis with levothyroxin therapy. The results of the investigation highlight it is worth screening to celiac disease both members of sterile couples as the reproductive disorders could be eliminated by an adequate diet.

**Keywords:** celiac disease, gluten-free diet, reproductive disorders

Magy Belorv Arch, 2011; 64. 225–230.





A coeliakia (celiac disease, CD, lisztérzékenység) genetikailag fogékony emberekben környezeti tényezők hatására kialakuló autoimmun betegség. A betegek 95%-a HLA-DQ2-pozitív, emellett gyakori a HLA-DQ8 allél hordozása is, valamint a háttérben más genetikai tényezők is meghúzódhatnak. A kórképre jellemző tünetek megjelenéséhez azonban nem elegendő önmagában a genetikai hajlam megléte, ehhez feltétlenül szükséges a búzában, az árpában és a rozsban található gluténnal történő expozíció; ebből a felismerésből ered a betegség másik elnevezése, a gluténszenzitív enteropathia. A betegek szérumában autoantitestek vannak jelen, amelyek között kiemelt jelentősége van az antiendomizium, az antigliadin és a szöveti transzglutamináz elleni (anti-tTG) antitesteknek<sup>24</sup>.

A sejtek apoptózisában szerepet játszó szöveti transzglutamináz enzim a glutén gliadin komponensének hatására kialakuló sejsérüléskor az extracelluláris térbe jutva neoantigének és erős negatív töltésű peptidok kialakulását eredményezi. Ezek az antigének a CD4+ T-sejteket aktiválva Th1-es immunválaszt indítanak el, amelynek effektor fázisában a CD8+ T-sejtek, a természetes ölüsejtek (natural killer cells, NK) és a fibroblasteredetű mátrix metalloproteinázok (MMP-1, MMP-3) a vékonybél nyálkahártyájának pusztulását okozzák<sup>24</sup>. A coeliakia diagnózisának kimondásához a pozitív immunszerológiai lelet mellett mindig szükséges a vékonybél-nyálkahártya szövettani vizsgálata, a boholyatrófia igazolása.

A lisztérzékenységnek nemcsak gyomor-bél rendszeri tünetei lehetnek, mivel a szöveti transzglutamináz enzim jelen van többek között a bőr, az izmok, az idegrendszer és a máj sejtjeiben is, így változatos klinikai tünetekkel járhat<sup>3</sup>. A bélrendszeren kívüli megnyilvánulások közül kiemelt jelentősége van a sikertelen gyermekvállalásnak; mivel nőkben késői menarche, korai menopauza, szekunder amenorrhoea, meddőség, habitusvetélés, magzati retardáció, koraszülés, halvaszülés, férfiakban gonadális diszfunkció és kóros spermaletet háttérben lisztérzékenység állhat<sup>2, 7, 13, 17, 19, 23</sup>.

A teljes népesség CD irányában történő szűrése nem lenne költséghatékony, azonban bizonyos helyzetekben, mint például idiopátiás infertilitás, az érintettek CD-szűrése nagy jelentőségű<sup>21</sup>. A szerzők a meddő párok autoimmun betegségek irányában történő kivizsgálásakor célul tűzték ki a lisztérzékenység igazolását. A vizsgálat eredményei arra is felhívják a figyelmet, hogy szigorú gluténmentes diétával a CD betegeknek a reprodukciós elégtelenség megszüntethetővé válik.

## Betegek és módszerek

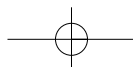
A Zala Megyei Kórház Immunológiai szakrendelésén 2004 szeptembere és 2010 szeptembere között sikertelen gyermekvállalás miatt 223 pár mindkét tagjánál anamnézis felvétele, fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok és immunszerológiai vizsgálatok – anti-nukleáris antitest (ANA) immunfluoreszcens (IF) módszerrel történő meghatározása, kettős szálú DNS elleni antitest (anti-dsDNA) (cut off: 25–120 U/ml), antikardiolipin antitest (aCl) (cut off: 10–100 MPL/ml és 10–104 GPL/ml), anti-foszfátidil-szerin antitest (aPS) (>15 U/ml), anti-béta-2-glikoprotein 1 antitest (aβ2GP1) (>10 U/ml), antiprotrombin antitest (aPT) (>10 U/ml), anti-annexin V antitest (aANX) (>5 U/ml), extrahálható nukleáris antigének elleni antitestek (ENA-Profile) (>1,2 U/ml), thyreoideaperoxidáz elleni antitest (anti-TPO) (cut off: 0–30 U/ml), szöveti transzglutamináz elleni antitest (anti-tTG) (cut off: 0–7 U/ml) és spermium elleni antitest „enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) – történtek. Emellett anti-tTG-pozitív betegeinkben a mély duodenumból szövettani mintavétel történt a coeliakia diagnózisának alátámasztása végett.

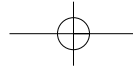
## Esetismertetés

### 1. eset:

2007 novemberében a 35 éves nőbeteget a 4. sikertelen *in vitro* fertilizációt (IVF) követően vizsgáltuk. Kórelőzményéből kiemelendő, hogy gyermekkorában több alkalommal részesült vaspótlásban anémizálódás miatt, továbbá a beteg állandó hasmenésről számolt be. A kivizsgáláskor készült laboratóriumi leleteiben (Hgb: 135 g/l, Htk: 0,39 l/l, se-Fe: 38,3 μmol/l, se-ferritin: 23,2 ng/ml, se-B<sub>12</sub>-vitamin: 350 pg/ml, se-folsav: 20 ng/ml, se-összfehérje: 72 g/l, se-albumin: 44 g/l) felszívódási zavarra utaló kóros érték nem volt. Immunszerológiai vizsgálattal anti-tTG- (46,6 U/ml) pozitívitás és spermium elleni antitest hordozása igazolódott. A CD igazolása céljából biopsziát terveztünk a mély duodenumból, azonban a beteg az immunszerológiai leletek ismeretében rögtön gluténmentes diétát kezdett. 2007 decemberében a beteg spontán fogant graviditásról számolt be, így a tervezett endoszkópos vizsgálatról eltekintettünk. A gyermekvárás alatt szigorú gluténmentes diéta mellett a grávida vas- és folsavpótlásban részesült. A 22. gesztációs hetet követően elvégzett immunszerológiai vizsgálat során az anti-tTG (14,7 U/ml) még pozitív volt, de titere csökkenő tendenciát mutatott. 2008 augusztusában terhessége 40. hetében egészséges leányt szült. A szoptató anyánál a 2008 novemberében elvégzett kontrollvizsgálat már negatív anti-tTG-t (5,68 U/ml) igazolt (1. táblázat).

**RÖVIDÍTÉSEK:** aANX: anti-annexin V antitest; AB: abortusz, vetélés; aCl: antikardiolipin antitest; ANA: anti-nukleáris antitest; aPS: anti-foszfátidil-szerin antitest; aPT: antiprotrombin antitest; aβ2GP1: anti-béta-2-glikoprotein 1 antitest; anti-dsDNA: kettős szálú DNS elleni antitest; anti-TPO: anti-thyreoidea-peroxidáz antitest; anti-tTG: szöveti transzglutamináz elleni antitest; APS: antifosfolipid szindróma; ASA: acetyl-szalicilát; CD: „celiac disease”, coeliakia; FT3: szabad trijód-tironin; FT4: szabad tiroxin; IUGR: intrauterin magzati retardáció; IVF: *in vitro* fertilizáció; TSH: thyreoideastimuláló hormon





1. táblázat. Az anti-tTG antitest pozitívítása a nőbetegek között

	Kórelőzmény	Anti-tTG (U/ml)	Társuló antitestek	Mélyduodenum-biopszia	Diagnózis
1	4 sikertelen IVF	46,6	a-spermium	spontán kialakult terhessége miatt halasztva	coeliakia
2	2 spontán AB (8 hetesen)	14,2	anti-TPO, aPS (2×)	totális boholyatrófia	coeliakia, APS?, autoimmun thyreoiditis
3	5 sikertelen inszemináció	23,0	aCl, aPS (1×)	szubtotális boholyatrófia	coeliakia, APS?, szelektív IgA-hiány
4	1 szülés, majd 2 spontán AB	53,6	-	negatív	-
5	2 spontán AB, 3 sikertelen IVF	57,9	-	negatív	-
6	1 művi AB, 1 spontán AB	33,8	aPS, aANX (1×)	negatív	APS?

AB: abortusz, vetélés; aANX: anti-annexin V antitest; aCl: antikardiolipin antitest; aPS: anti-foszfatidil-szerin antitest; APS: antifoszfolipid szindróma; anti-TPO: anti-thyreoidaeperoxidáz antitest; anti-tTG: szöveti transz-glutamináz elleni antitest; IgA: immunglobulin A; IVF: in vitro fertilizáció

## 2. eset:

2009 májusában két (8. terhességi héten bekövetkezett) spontán vetélés (AB) után vizsgáltuk a 31 éves nőbeteget. Anamnézisében túlsúlya (vizsgálatkor testsúly: 92 kg, testmagasság: 170 cm, BMI: 32) miatt gyermekora óta tartó diéta szerepelt. Laboratóriumi leleteiben (Hgb: 138 g/l, Htk: 0,41 l/l, se-Fe: 15,3 µmol/l, se-ferritin: 18 ng/ml, se-B<sub>12</sub>-vitamin: 578,4 pg/ml, se-folsav: 7,34 ng/ml, se-összfehérje: 70 g/l, se-albumin: 44 g/l) kóros érték nem volt. Immunszerológiai vizsgálat során az anti-tTG (14,2 U/ml), az anti-TPO (158,2 U/ml) és az aPS (6 hét különbséggel két alkalommal is) pozitívnak bizonyult. A duodenumból származó szövetszövetmintában észlelt totális boholyatrófia alapján a betegnél a CD diagnózisa megerősítést nyert. Emellett autoimmun thyreoiditis kapcsán kialakult latens hypothyreosis (TSH: 8,49 mU/l, FT3: 5,51 pmol/l, FT4: 9,23 pmol/l) és antifoszfolipid szindróma (APS) (koraterhességben bekövetkezett 2 vetélés, aPS-pozitivitás) is leírásra került. A nőbetegnél gluténmentes diétát és acetil-szalicilát- (ASA-) (100 mg/nap), valamint levothyroxin- (50 µg/nap) kezelést állítottunk be, melyek mellett a beteg – egyéb okból – a gyermekvállalást egyelőre halasztja (1. táblázat).

## 3. eset:

2009 májusában a 30 éves nőbeteget 5 sikertelen inszeminációt követően vizsgáltuk. Kórelőzményében gyermekkori asthma bronchiale miatti kezelés és állandóan fennálló szorulásos széklet szerepelt. Laboratóriumi leleteiből (Hgb: 134 g/l, Htk: 0,41 l/l, se-Fe: 7,4 µmol/l, se-ferritin: 28,7 ng/ml, se-B<sub>12</sub>-vitamin: 344 pg/ml, se-folsav: 20 ng/ml, se-összfehérje: 69 g/l, se-albumin: 45 g/l) enyhe vashiány, továbbá szelektív IgA-hiány (se-IgA: 0,67 g/l, se-IgG: 10,89 g/l, se-IgM: 0,84 g/l) emelendő ki. Immunszerológiai vizsgálatok anti-tTG- (23 U/ml) és aCl- (csak egy alkalommal volt kimutatható,

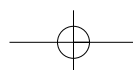
6 hét elteltével már negatív) pozitívítást igazoltak. A szövettani vizsgálattal igazolt szubtotális boholyatrófia alapján CD-t diagnosztizáltunk, amely mellett szelektív IgA-hiány és APS irányában történő további obszervációt javasoltunk. A beteg szigorú gluténmentes diétát folytatott, továbbá ASA- (100 mg/nap) kezelésben is részesült (1. táblázat).

## 4. eset:

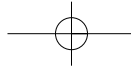
A 2009 májusában vizsgált 34 éves férfi betegnek panasa nem volt. Laboratóriumi leleteiben azonban (Hgb: 143 g/l, Htk: 0,44 l/l, se-Fe: 4,9 µmol/l, se-ferritin: 3,4 ng/ml, se-B<sub>12</sub>-vitamin: 389 pg/ml, se-folsav: 2,86 ng/ml, se-összfehérje: 63 g/l, se-albumin: 41 g/l) vas- és folsavhiány és enyhe hypoproteinaemia jelen volt. Immunszerológiai leletei között az anti-tTG (76,1 U/ml) és egy alkalommal az aPS bizonyult pozitívnak. Szövettani vizsgálat totális boholyatrófiát igazolt. A CD-ben szenvedő férfi beteg spermalelete valamennyi vizsgált paraméter – spermiumok száma, alakja, mozgása – tekintetében élettani értékeket mutatott. A beteg megkezdte a gluténmentes diétát (2. táblázat).

Vizsgálataink kuriózumát adja, hogy a fenti CD-s férfi beteg párja az ugyancsak általunk diagnosztizált CD-APS-szelektív IgA-hiányban szenvedő nő volt (1. és 2. táblázat). A genetikai vizsgálat mindkettőjükénél HLA-DQ2 homozigóta pozitívítást igazolt. A lisztérzékenységben szenvedő házaspár közösen folytatta a szigorú gluténmentes diétát. 2009 novemberében – mivel spontán fogantatás addig nem következett be – IVF-re került sor, mely sikertelenül végződött.

2010 márciusában a párnál újabb IVF-et terveztek, azonban a nőbeteg menstruációja késett, a menoteszt spontán fogantatást jelzett. A CD-s gravidánál rendszeres belgyógyászati és nőgyógyászati ellenőrzések történtek, terhessége alatt manifeszt hiányál-







2. táblázat. Az anti-tTG antitest pozitivitása a férfi betegek között

	A feleség kórelőzménye	Anti-tTG (U/ml)	Társuló antitestek	Mélyduodenum- biopszia	Spermalet
1	(5 sikertelen inszemináció)	76,1	aPS (1×)	totális boholyatrófia	élettani paraméterek
2	(2 spontán AB, 1 sikertelen IVF)	104	aPS (1×)	totális boholyatrófia	élettani paraméterek

AB: vetélés; aPS: anti-foszfatidil-szerin antitest; APS: antifosfolipid szindróma; anti-tTG: szöveti transzglutamináz elleni antitest; IVF: in vitro fertilizáció

lapot (vas, B<sub>12</sub>-vitamin, folsav) nem volt kimutatható. 2010 októberében a 26 hetes gravidánál az anti-tTG (0,52 U/ml) már negatívnak bizonyult. 2011 januárjában az anya a terhesség 38. hetében egészséges gyermeket szült.

### Eredmények

Az anti-tTG 6/223 nőbetegnél volt pozitív, közülük 3/223 (1,34%) esetben a szövettani vizsgálat is megerősítette a CD diagnózist (1. táblázat).

A férfiak körében 2/223 (0,9%) anti-tTG-pozitivitás igazolódott, a szövettan mindkét esetben CD irányában körjelzőnek bizonyult (2. táblázat). A spermavizsgálat mindkettőjükönél élettani paramétereket mutatott.

### Megbeszélés

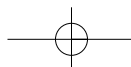
Elsőként 1888-ban *Samuel Gee* számolt be bizonyos genetikai fogékonyságot mutató egyéneknél a vékonybél-nyálkahártya malabszorpcióhoz vezető reverzibilis atrofíájáról. A „coeliakia” kifejezést először az 1940-es évek második felében *Dicke* holland gyermekgyógyász használta, ekkor még a lisztérzékenységet kizárólag csak gyermekeknél észlelték<sup>8</sup>. Napjainkra a CD-ről alkotott korábbi elképzelések jelentősen átalakultak, hiszen egyre inkább előtérbe kerülnek a kórkép gyomor-bél rendszeri tünetekkel nem járó, más szervrendszereket érintő felnőttkori formái. *Anne Ferguson* a CD-ben szenvedő teljes betegpopulációt jéghegyhez hasonlította, amelynek csak a vízvonallal feletti kis csúcsa jelképezi a tipikus klinikai tünetekkel diagnosztizált eseteket, a vízvonal alatt helyezkednek el a „silent”, a „latens” és a „potenciális” coeliakiások. „Silent” CD-ről beszélünk, ha az egyén tünetmentes, de szövettani vizsgálat a vékonybélbolyhok atrofíája lelhető fel, amely gluténmentes diéta mellett normalizálódik. „Latens” coeliakiásoknál a vizsgálat idejében folytatott gluténtartalmú diéta mellett ép a vékonybélbolyhok nyálkahártyája, azonban a kórelőzményben már szerepelt kóros szövettani lelet, amelyet gluténmentes diéta megszüntetett. „Potenciális” CD esetén a vizsgált egyénnél az immunserológiai vizsgálatok és a családi anamnézis

CD-re nézve pozitív, azonban a kórszövetten vizsgálat negatív eredményt ad<sup>7, 8</sup>.

A CD prevalenciája az átlagnépességben 0,5–1% körüli, női túlsúllyal (nő/férfi: 2-3/1), azonban a különböző földrajzi területeken ettől eltérő előfordulás is lehetséges<sup>8</sup>. A lisztérzékenység gyakran társul 1-es típusú diabetes mellitusszal, hypothyreosissal, Addison-kórral, Turner- és Down-szindrómával<sup>5-8</sup>. Az egyre szélesebb körű szűrőprogramok ellenére a vizsgálatok eredményei egybehangzóan azt mutatják, hogy a CD-s egyének 50–90%-ában a betegség még napjainkban sem kerül diagnosztizálásra (a jéghegy teste), és továbbra is csak a jéghegy csúcsa kerül a látóterünkbe<sup>8</sup>. A nem diagnosztizált esetekben rendszerint vagy teljesen hiányoznak a gyomor-bél rendszeri tünetek, vagy csak nagyon enyhe panaszok fordulnak elő. Ezekben az esetekben a központi idegrendszer kalcifikációja következtében kialakuló epilepszia, fogászati anomáliák, endokrinológiai kórképek (pl. autoimmun thyreoiditis), polyarthrit, a csont ásványi anyag tartalmának csökkenése, depresszió, szülészet-nőgyógyászati kórállapotok utalhatnak lisztérzékenységre<sup>3, 15, 25</sup>.

A teljes népesség CD irányában történő szűrése nem lenne költséghatékony, azonban bizonyos helyzetekben, mint például idiopátiás infertilitás, más autoimmun kórképek vagy családtagok körében előforduló CD esetén a szűrővizsgálatok elvégzése jelentőséggel bír<sup>21</sup>.

Szub- és infertilis nőket CD-re szűrve a kórkép prevalenciáját 2,7–3%-nak, illetve 4–8%-nak találták, azonban *Kolho és mtsai* nem találtak különbséget e betegcsoport és az átlagnépesség CD-prevalenciája között (2,1% vs. 2,0%)<sup>12, 13, 20</sup>. Több szerző beszámolt CD-ben szenvedő nőkben – egészséges kontrollokkal összehasonlítva – a menarche késéséről (*Ferguson*: 15 ± 2 vs. 13,5 ± 1 év; *Sher*: 13,6 ± 1,6 vs. 12,7 ± 1,4 év; *Molteni*: 13,5 vs. 12,1 év) és korai menopauzáról (*Ferguson*: 45 ± 5,5 vs. 53 ± 1,2 év; *Sher*: 47,6 ± 4,4 vs. 50,1 ± 3,5 év; *Molteni*: 45,5 vs. 49,5 év)<sup>5, 7, 17, 23</sup>. A CD-betegek között a szekunder amenorrhoea előfordulását sokkal gyakoribbnak (39% vs. 9%), és a megszületett gyermekek számát (1,9 ± 0,9 vs. 2,5 ± 1,2) kevesebbnek találták, mint egészséges kortársaikban<sup>5, 17, 23</sup>. A



nőgyógyászati kórállapotok megjelenése nem mutatott összefüggést a CD súlyosságával és a betegek tápláltsági állapotával, azonban az esetlegesen fennálló folsavhiány rendezésével a habituális vetélés megszüntét tapasztalták<sup>5,11</sup>.

A szülészeti kórképek közül a CD és a habituális vetélések közötti összefüggést az 1970-es években Morris és mtsai írták le először<sup>19</sup>. Azon nők esetében, akik CD-jét nem diagnosztizálták, a habituális vetélések előfordulása több különböző klinikai vizsgálatban is jóval gyakoribbnak bizonyult, mint az egészséges kontrollcsoportban (*Ogborn*: 21 vs. 4%; *Molteni*: 27 vs. 6,9%; *Sher*: 15 vs. 6%), azonban *Kolho és mtsai* nem igazoltak szignifikáns különbséget az ismétlődő vetélések előfordulását (1,6%) tekintve a két csoport között<sup>5, 9, 13, 17, 19, 23</sup>. Az eredmények jelentőségét az adja, hogy a már diagnosztizált CD-ben szenvedő nőknél a gluténmentes diéta csökkenteni képes a habituális vetélések számát (*Sher*: 15 vs. 7%; *Ciacchi*: 43,3 vs. 7,7%; *Ferguson*: 17,8 vs. 9%)<sup>2, 7, 23</sup>. CD-ben a halvaszülés mintegy 5,4%-ban fordul elő, ami szigorú diéta tartásával teljesen megszüntethető<sup>7</sup>. Fel nem ismert vagy nem kezelt lisztérzékenység terhességi szövődményeként praeeclampiát és placentaleválást, illetve a császármetszéssel történő szülések számának emelkedését is dokumentálták<sup>5</sup>.

A magzati malformációk közül a B<sub>12</sub>-vitamin és folsav hiányával összefüggésbe hozható velőcső-záródási rendellenességek előfordulását vizsgálták CD-s anyák újszülöttjeinél. Mivel még a nem diagnosztizált vagy a gluténmentes diétát nem tartó lisztérzékenyeknél is meglehetősen ritka a B<sub>12</sub>-vitamin- és folsavhiány, nem lehetett egyértelműen összefüggést kimutatni a CD és a velőcső-záródási rendellenességek kialakulása között<sup>4,5</sup>. Valamennyi szerző felhívja a figyelmet azonban az esetlegesen fennálló vitaminhiány(ok) irányában történő kivizsgálásra és a szükséges szubsztitúciós kezelés jelentőségére.

Az intrauterin magzati retardáció (IUGR) és a kis születési súly ( $\leq 2499$  g) független rizikófaktornak tekinthető néhány krónikus megbetegedés – mint például az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus és a szív- és érrendszeri betegségek – későbbi kialakulása szempontjából<sup>8,14</sup>. A szülői CD előfordulás és az újszülöttek születési súlya között szoros és sokrétű kapcsolatot feltételeznek. Egy dán vizsgálat szerint a nem kezelt CD-s anyák újszülöttjeinek születési súlya szignifikánsan kisebbnek (– 238 g) bizonyult, mint az egészséges kontroll anyák gyermekeié. Ezzel szemben a gluténmentes diétát tartó CD-ben szenvedő anyák újszülöttjei átlagosan 67 g-mal nagyobb születési súllyal jöttek világra, mint a kontrollként vizsgált egészséges anyák újszülöttjei<sup>18, 22</sup>. A fentieket megerősíti *Ciacchi és mtsai* megfigyelése is, miszerint gluténmentes diétával az IUGR (nem kezelt anyánál 29,4%-os előfordulást tapasztalt) megszüntethető, továbbá a szoptatás időtartama 2,5 hónappal megnövelhető<sup>2</sup>.

Az IUGR hátterében felvethető az anyában ész-

lehető vas-, folsav-, B<sub>12</sub>-vitamin-, cink- és szelénhiány<sup>2, 15</sup>. A hiányállapotok kóroki szerepét mások által cáfolják, hogy egyrészt a még nem diagnosztizált és/vagy nem kezelt CD-s nők körében is ritka a vitamin- és nyomelemhiány; másrészt a kedvezőtlen terhességi kimenetel nem függött össze a CD-s anya tápláltsági állapotával és a kórkép súlyosságával<sup>3, 5, 16</sup>. Emiatt az IUGR kiváltásában a hiányállapotokon túlmutató további kóroki tényezők lehetősége merült fel.

Az anya immunrendszerében bekövetkező kedvezőtlen változások jelentősen befolyásolhatják a magzat fejlődését. CD-ben a gluténban található gliadin hatására generálódó immunológiai reakció kapcsán a felszaporodó citotoxikus mononukleáris sejtek és az általuk termelt citokinek – interleukin-12, tumornekrózis faktor-alfa – az anya keringéséből a placentán keresztül a magzatba átjutva IUGR-t idéznek elő. Amennyiben az anya megfelelően tartja a gluténmentes diétát, akkor az immunfolyamat leáll, vagyis a citotoxikus sejtek és a citokinek mennyisége jelentősen csökken, ezáltal a magzat méhen belüli fejlődése nem szenved zavart<sup>14, 15</sup>.

Ismert, hogy férfiakban a CD hatással van a gonádok működésére, hiszen 46%-ban teratozoospermia, 75%-ban pedig asthenozoospermia fordulhat elő, mely gluténmentes diéta mellett reverzibilisnek bizonyult<sup>1, 5, 6, 16</sup>. Mindezek mellett az apa betegségének jelentős befolyása van a terhesség lefolyására és a szülés várható kimenetelére is. Ugyanis mindkét szülő genomjának meghatározó szerepe van a normális embrionális fejlődés és a placenta kielégítő funkciója szempontjából; sőt elképzelhető, hogy ebből a szemszögből tekintve az apai gének még az anyaiaknál is fontosabbak<sup>6, 14</sup>. *Ludvigsson és mtsai* CD-ben szenvedő apák (és egészséges anyák) újszülöttjeinek születési súlyát (3273 g) szignifikánsan kevesebbnek találták, mint az egészséges apák gyermekeiét (3596 g). A CD-s anyák és az egészséges nők között az újszülöttek születési súlyának tekintetében nem találtak jelentős különbséget (3447 g vs. 3596 g). A születendő gyermekekben az IUGR kialakulásának rizikója ötször nagyobb CD-s apáknál, mint az átlagnépességben (11% vs. 2,5%)<sup>10, 14</sup>.

A kis születési súly hátterében felmerült az apák HLA-DQ2 és DQ8 hordozásának kóroki szerepe, amelyet utódaikba átörökítenek. Más HLA-asszociált kórképekben (1-es típusú diabetes mellitus) szenvedő apák esetében azonban nem észlelték az újszülöttek retardációját, ami felveti a CD és a magzati retardáció patogenézisében a non-HLA gének egyáltalán nem elhanyagolható szerepét<sup>10, 14</sup>. A genomikus imprinting mechanizmus biztosítja, hogy bizonyos gének monoallélikusan expresszálódhatnak, vagyis egyszer az anyai, más-szor pedig az apai gének kerülnek kifejeződésre az utódban. Ezen gének közül számos – mint például az inzulinserum növekedési faktor-2 gén vagy a Peg-3 gén – fontos szereppel bír a placenta kialakulása, működése és a magzat fejlődése szempontjából. A magzati cito-

kintermelés ugyancsak a szülők genetikai faktorai által meghatározott, így többek között a tumornekrózis faktor-alfa promóter polimorfizmus előfordulása gyakoribb CD-betegekben (32%), mint egészségesekben (8%), amelynek az utódba történő átörökítése hozzájárulhat az IUGR kialakulásához<sup>14</sup>.

A *Ludvigsson és mtsai* által vizsgált CD-ben szenvedő betegpopulációban két, terminusban (40., illetve 41. terhességi héten) született, egészséges, IUGR-t nem mutató gyermek született, akiknek mindkét szülője CD-beteg volt. Úgy tűnik tehát, hogy a fentebb ismertett genetikai és immunológiai faktorok mellett a terhességek kimenetele szempontjából biztosan van még különbség a „jó” és a „nagyon jó” gluténmentes diéta között is<sup>10, 14</sup>.

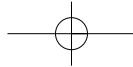
Összegzésként elmondható, hogy a terhességi kór-állapotokban még tünetmentes esetekben is gondolni kell a lisztérzékenységre. Az anti-tTG-pozitív betegek kivizsgálása, kezelése és a CD-ben szenvedő nőbetegek terhességének követése mindig multidiszciplináris együttműködést igényel, hangsúlyozandó továbbá, hogy a terhesség kimenetele szempontjából nem szabad megfélekedezni a párok férfi tagjairól sem.

#### Irodalom

- Baker PG, Read AE:** Reversible infertility in male coeliac disease. *Br Med J* 1975; 316-317.
- Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G:** Celiac Disease and Pregnancy Outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718-722.
- Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, Hallström O, Pikkarainen P:** Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382-384.
- Dickey W, Stewart F, Nelson J:** Screening for coeliac disease as a possible maternal risk factor for neural tube defect. *Clin Genet* 1996; 49: 106-108.
- Eliakim R, Sherer DM:** Celiac Disease: Fertility and Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 3-7.
- Farthing MJG, Edwards CRW, Rees LH, Dawson AM:** Male gonadal function in coeliac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility, and semen quality. *Gut* 1982; 23: 608-614.
- Ferguson R, Holmes GKT, Cooke WT:** Coeliac disease, fertility and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 65-68.
- Goddard CJR, Gillett HR:** Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Post Grad Med J* 2006; 82: 705-712.
- Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D:** Undiagnosed celiac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2004; 53: 149-151.
- Greco L:** The father figure in coeliac disease. *Gut* 2001; 46: 163.
- Hirson C:** Coeliac infertility - Folic acid therapy. *Lancet* 1970; 412.
- Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI:** Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2008; 89: 1002-1004.
- Kolho KL, Tiitinen A, Tulppala M, Unkila-Kallio L, Savilahti E:** Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 171-173.
- Ludvigsson JF, Ludvigsson J:** Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001; 49: 169-175.
- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Nardone G, Greco L:** Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46: 332-335.
- Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S:** The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2759-2761.
- Molteni N, Bargella MT, Binchi PA:** Obstetric and gynecological problems with untreated sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 37-39.
- Nodgard S, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J:** Birth outcomes of women with celiac disease: A nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2435-2440.
- Ogborn ADR:** Pregnancy in patients with coeliac disease. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 293-296.
- Pellicano R, Astegiano M, Bruno M, Fagoonee S, Rizzetto M:** Women and celiac disease: association with unexplained infertility. *Minerva Med* 2007; 98: 217-219.
- Pope R, Sheiner E:** Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 1-3.
- Sheiner E, Peleg R, Levy A:** Pregnancy outcome of patients known celiac disease. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 41-45.
- Sher KS, Mayberry JF:** Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. *Digestion* 1994; 55: 243-246.
- Sütő G: A coeliakia. In: Czirják L (szerk.):** Klinikai immunológia 1st ed. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006; 325-326.
- Szathmári M, Tulassay T, Arató A, Bodánszky H, Szabó A, Tulassay Z:** Bone mineral content and density in asymptomatic children with coeliac disease on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (4): 419-424.

Levelező szerző: Dr. Kovács Mónika  
Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály  
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi út 1.  
E-mail: monika.kovacs.dr@freemail.hu





## LÉTEZIK-E „HEPATICUS LÁB”? (ESETTANULMÁNY)

Dr. Katona Gábor<sup>(1,2)</sup>, Dr. Keresztes Katalin<sup>(1)</sup>, Dr. Németh Nóra<sup>(1)</sup>, Dr. Sallai László<sup>(1)</sup>, Dr. Martos Tímea<sup>(1)</sup>,  
Körei Anna Erzsébet oh<sup>(1)</sup>, Haraszi Réka oh<sup>(1)</sup>, Dr. Szalay Ferenc<sup>(1)</sup>, Dr. Kempler Péter<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belgyógyászati Klinika

<sup>(2)</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK III. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Szerzők egy krónikus C hepatitisz fertőzésben szenvedő, nem cukorbeteg férfi esetét ismertetik. A beteg kórelőzményében perifériás érbetegség tünetei nélkül kialakuló trofikus fekély és osteomyelitis szerepelt, amelyek miatt egy lábujj amputációjára volt szükség. A klinikán történt vizsgálatok májbetegséghez társuló, súlyos fokú hypaesthesiával járó szenzoros neuropathiát igazoltak, melynek vélhetően szerepe lehetett az amputációt igénylő lábélváltozások kialakulásában. A beteg esetében hepaticus eredetű osteoneuroarthropathia talaján jelentkező osteolysis tételezhető fel.

**Kulcsszavak:** krónikus hepatitisz C-vírus-fertőzés, hepaticus neuropathia, szenzoros neuropathia, trofikus fekély, alfa-liponsav

Katona G, Keresztes K, Németh N, Sallai L, Martos T, Körei AE, Haraszi R, Szalay F, Kempler P:  
'HEPATIC FOOT' – DOES IT EXIST? (CASE REPORT)

**SUMMARY:** The authors report a non-diabetic patient suffering from chronic hepatitis C viral infection. Tropic ulcer and osteomyelitis in the absence of peripheral arterial disease should be mentioned from the patients history, as a consequence, a minor amputation was necessary. Sensory neuropathy with severe hypaesthesia associated to chronic liver disease has been detected, which might have contributed to foot injuries leading to the amputation. Osteolysis related to osteoneuroarthropathy of hepatic origin should be considered in the case of our patient retrospectively.

**Key words:** chronic hepatitis C viral infection, hepatic neuropathy, sensory neuropathy, trophic ulcer, alpha-lipoic acid

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 231–234.

A diabeteses láb a cukorbetegség gyakori, sok esetben súlyos szövődménye. Kialakulásához számos kóroki tényező járul hozzá, azonban meghatározó a neuropathia, ezen belül is elsősorban a szenzoros károsodás<sup>(14)</sup>. A fájdalom-, hő- és tapintásérzés csökkenése következtében a beteg gyakran nem vesz tudomást az alsó végtagot érő kisebb-nagyobb, részben nyomás által okozott sérülésekről. Trofikus, neuropathiásnak is nevezett, típusosan fájdalommentes fekély keletkezhet, amely nyitott kapu az általában polimikrobás fertőzések számára. Prospektív vizsgálatok szerint cukorbetegségben a nem traumás eredetű amputációk 10–45-ször gyakoribbak, mint nem diabetesesekben. Az amputációt igénylő elváltozások hátterében a legtöbb esetben neuropathia áll<sup>10</sup>. A talpi fekély kialakulásának esélyét egy cukorbeteg élete során 25%-ra becsülik<sup>4</sup>. A jellemzően fájdalommentes talpi fekély a betegek 15%-ában egy éven belül amputációhoz vezet<sup>3</sup>.

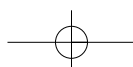
Idült májbetegségekben ismert eltérés a diabetesesekben észlelthez hasonló súlyosságú neuropathia<sup>13–16</sup>, ennek ellenére „hepaticus láb” nem szokott előfordulni, bár HCV-fertőzésben a cryoglobulinaemiához társuló vasculitis okozhat fekélyeket.

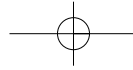
### Esetismertetés

A 70 éves férfi beteg kórelőzményében 1983-ban autóbalesetet követő elhúzódó traumatológiai észlelés, 3 egység vvt-koncentrátum transzfúziója szerepel. 2004 óta jelentkező jobb bordaív alatti fájdalom hátterében 2005-ben anti-HCV-pozitív idült májbetegséget diagnosztizáltak, amelyet a korábbi transzfúzióra vezettek vissza. A Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinikáján kezdetől rendszeres hepatológiai gondozás alatt álló beteg 10 hétig részesült interferonkezelésben, amit a mellékhatások miatt abbahagytak. Emellett 1995 óta ismert hypertonia, 2006 óta paroxizmális pitvarfibrilláció szerepelt a beteg kórelőzményében.

2009 elejétől, főként éjszaka, nyugalomban mindkét láb lüktető fájdalma és zsibbadása jelentkezett. 2009 augusztusában a jobb láb III. ujjának körömpercén fájdalommentes, trofikus fekély jelent meg, majd – a rendelkezésünkre álló dokumentáció szerint – osteomyelitis miatt 2010 májusában az ujj körömpercének reszekciója vált szükségessé. A műtétet egy héttel követően sebgyógyulási zavar és száraz gangraena miatt az alapperc középső részéig terjedő újabb reszekció történt. A beteget a műtétet végző intézmény, az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet utalta neuropathia szakrendelésünkre.

Neurométerrel végzett vizsgálat során mindkét alsó végtagon mindhárom szenzoros rosttípus (mielinizált vastag és vékony ros-





tok, nem mielinizált vékony rostok) súlyos fokú, hypaesthesiás típusú szenzoros károsodását igazoltuk, amely a mielinizált vastag rostok esetében maximális mértékű volt. Paraszimpatikus és szimpatikus autonóm neuropathia is bizonyítható volt. Az adatokat részletesen az 1. és 2. táblázatban mutatjuk be.

A beteget előzetes ambuláns vizsgálatot követően 2010 júniusában észleltük klinikánkon. Fizikális vizsgálat során a jobb bordaívét három harántujjal meghaladó májat, a jobb láb III. ujjának amputáció utáni hegét észleltük. A szívhangok tiszták voltak, a pulzus 64/min szabályos és egyforma, a vérnyomás 136/76 Hgmm volt. A transzaminázértékek mérsékelten nagyobbak (GOT: 76 U/l, a GTP: 76 U/l) voltak, a  $\gamma$ GT normális (32 U/l) volt. Az INR-érték (a paroxizmális pitvarfibrilláció miatt alkalmazott warfarinkezelés mellett) 2,86-nak, illetve 2,45-nek bizonyult. Az éhomi vércukorérték 5,2 mmol/l volt, korábbi ambuláns vizsgálatok során az OGTT normális eredményt adott. Krioglobulin-pozitivitás igazolódott.

Klinikai észlelése során alfa-liponsav és magnézium-szulfát infúziós kezelést alkalmaztunk, amelyet otthonában napi 1 tablettával (600 mg) alfa-liponsav adásával folytattunk. A neuropathia miatt emellett napi 1 tablettával Milgamma-Neuro, hypertóniája miatt reggel 4 mg, este 2 mg perindopril, 2  $\times$  2,5 mg amlodipin, májbetegsége miatt 3  $\times$  1400 mg Legalon, továbbá paroxizmális pitvarfibrillációja miatt napi

1 tablettával amiodaron és warfarin adásában részesült. A beteg típusos neuropathiás panaszai az alfa-liponsav infúziós kezelés során jelentős mértékben csökkentek, majd fokozatosan megszűntek.

A beteg a továbbiakban klinikánk hepatológiai szakrendelésének gondozása alatt állt. 2010 novemberében hasi ultrahangvizsgálat a máj centrális részén, a 4-5-ös szegmentum határán 4,5 cm átmérőjű inhomogén eltérést írt le. Tumormarker-vizsgálatok (CEA, AFP, CA 19-9) negatívnak bizonyultak. Az eltérésből májbiopszia történt, amely haránt irányú septális osztottság, kapillarizáció alapján kifejezett aktivitást mutató cirrhosis fennállása, regenerációs göb mellett szólt. Malignitásra utaló jel nem volt látható. 2010 decemberében a beteg paroxizmális pitvarfibrillációja miatt a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjában ablatióra került sor.

### Megbeszélés

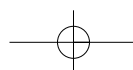
Az idült májbetegségek a diabetes mellitus mellett a neuropathiák legfontosabb kóroki tényezői közé tartoznak<sup>1, 13, 16</sup>. A krónikus alkoholizmusban szenvedő betegekben a neuropathia az alkoholos májbetegség súlyosságát tükrözi<sup>11</sup>. A májbetegségekhez csatlakozó autonóm neuropathia tovább rontja az alapbetegség

1. táblázat. Neurometer-R készülékkel végzett vizsgálat során meghatározott áramérzet-küszöbértékek

N. peroneus	Bal oldal	Jobb oldal	Normális értéktartomány
2 kHz	9,99 mA	9,76 mA	1,87-5,16 mA
250 Hz	5,48 mA	6,04 mA	0,44-1,9 mA
5 Hz	3,11 mA	3,10 mA	0,18-1,7 mA
N. medianus	Bal oldal	Jobb oldal	Normális értéktartomány
2 kHz	4,06 mA	4,77 mA	1,2-3,98 mA
250 Hz	2,08 mA	2,29 mA	0,22-1,80 mA
5 Hz	1,6 mA	1,32 mA	0,16-1,00 mA

2. táblázat. Az öt standard cardiovascularis reflex teszt mérési eredményei

	Mért érték	Normális érték
<b>Paraszimpatikus funkció vizsgálata</b>		
Mély be- és kilégzés (ütés/min)	10/min	$\geq 15$
Valsalva-manőver (Valsalva-hányados)	123	$\geq 1,21$
Felállás (30/15 hányados)	1,18	$\geq 1,03$
<b>Szimpatikus funkció vizsgálata</b>		
Felállás (szisztolés vérnyomás csökkenés, Hgmm)	22 Hgmm	$\leq 10$
Tartós kézizomfeszítés (diasztolés vérnyomás emelkedés, Hgmm)	14 Hgmm	$\geq 16$



amúgy is kedvezőtlen prognózisát<sup>5,7</sup>. A hepatitis C-vírus által okozott idült májbetegségekben a neuropathia gyakran társul cryoglobulinaemiával, de előfordul a nélkül is. A HCV-pozitív betegek szérumában gyakran mutatható ki ez a hideg hatására kicsapódó kóros immunfehérje-komplex, ami a vírus által kiváltott autoimmun válaszra utal, de klinikai tünetet csak ritkán okoz. Betegünkben is ki lehetett mutatni krioglobulint, de típusos vasculitises jeleket nem. A vírushepatitishez társuló neuropathia hátterében általában az idegrostokat ellátó vasa nervorum autoimmun vasculitise és következményes mikrocirkulációs zavar áll. Krioglobulin nélküli esetekben inkább enyhe-közepes súlyosságú mononeuropathia vagy multiplex mononeuropathia fordul elő<sup>15</sup>.

Az immunmediált folyamatok kóros szerepe mellett felmerült a hepatitis C-vírus direkt axonkárosító hatása is, mivel idegszövetből és liquorból is izolálták a vírust<sup>2</sup>. Ugyanakkor lokális vírusreplikáció egyik esetben sem volt bizonyítható, így a közvetlen axonkárosító hatás nem valószínű. Nem igazolható összefüggés a neuropathia súlyossága és a szérum vírustitere között sem<sup>16,18</sup>.

Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött, májcirrhosis nélküli betegekben fennálló csökkent autonóm idegrendszeri funkciót magyar munkacsoport igazolt először. A betegekben az egészséges kontroll csoporthoz képest csökkent szívfrekvencia-variabilitás és baroreflexérzékenység igazolódott, a krioglobulin jelenlététől függetlenül<sup>16</sup>.

Betegünk esetében, retrospektív módon, súlyos hypaesthesiás típusú szenzoros károsodás talaján kialakuló, amputációt szükségessé tevő trofikus ulcus fennállása valószínűsíthető. Felvetődik, de természetesen egyértelműen nem bizonyítható annak lehetősége, hogy az osteomyelitisként vélelmezett elváltozás osteoneuroarthropathia részjelenségeként kialakult osteolysis lehetett<sup>17</sup>.

A trofikus fekélyt, valamint az osteoneuroarthropathiát egyaránt a neuropathia diabetica jellemző szövődményének tartjuk. Krónikus májbetegségben szenvedőkben e szövődmények előfordulásáról nem számoltak be, jóllehet, a szenzoros és autonóm neuropathia súlyosságát cukorbetegben és idült májbetegben összehasonlítva, érdemi különbség nem észlelhető<sup>12</sup>. E jelenség pontos magyarázata nem ismert. A diabeteses és a hepaticus neuropathiák patomechanizmusában számos közös vonás fedezhető fel: a proteoglikán-anyagcsere zavara, az oxidatív stressz fokozódása, ezen belül a glukóz autooxidációjának és a lipidperoxidációnak az előtérbe kerülése mindkét betegcsoportban igazolható. Összességében az idegkárosodás létrejöttében mind diabetesesekben, mind pedig krónikus májbetegségben szenvedőkben metabolikus és vascularis tényezőknek egyaránt szerepük van<sup>19</sup>.

Betegünk esetében a HCV-fertőzés eredete az 1983-ban kapott transzfúzió lehetett. Az amputációt is szükségessé tevő trofikus fekély kialakulásának magyarázata lehet a jó általános állapot mellett az infek-

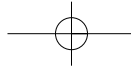
ció kezdetétől eltelt igen hosszú betegségstartam. További súlyosbító tényező lehetett, hogy az anti-HCV-pozitív idült májbetegségnek a beteg klinikánkra történő felvételét megelőzően végzett antivirális kezelése sikertelen volt, mert azt a mellékhatások miatt kellett függeszteni, és így a vírust nem sikerült eliminálni<sup>6</sup>. A neuropathia hátterében mindig felmerülhet a paraneoplasztikus szindróma lehetősége. A vizsgált időszakban malignitást nem lehetett bizonyítani.

A hepaticus neuropathiák kezelésével kapcsolatban adatok nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor a hepaticus és diabeteses neuropathiák alapvető patomechanizmusának ismeretében az alfa-liponsav-kezelés a májbetegséghez csatlakozó neuropathiák esetében is oki kezelésnek felelhet meg. Érdekesség, hogy a betegünk esetében is jól bevált alfa-liponsav a neuropathia diabetica kezelésében az utóbbi 15 évben vált meghatározó terápiás eszközzé<sup>8,9,20</sup>, korábban úgynevezett „hepatoprotektívumként” alkalmazták. Első klinikai alkalmazására a gyilkosgalóca-mérgezéshez csatlakozó súlyos akut májelégtelenség kezelése során került sor.

## Irodalom

- Ahary H, Farooq M, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY:** Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *American Family Physician* 2010; 81: 887-892.
- Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, Gherardi RK, Belec L:** Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 808-812.
- Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J:** The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-1724.
- Bowling FL, Boulton AJM:** Management of the diabetic foot. In: Tesfaye S, Boulton A (eds). *Diabetic Neuropathy*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2010: 81-93.
- Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ:** Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 471-475.
- Gervain J:** A hepatitis C fertőzés diagnosztikája és kezelése. *Kommentár. Orvostovábbképző Szemle* 2010; 17 (10): 43-45.
- Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR:** The natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992; 339: 1462-1464.
- Jermendy Gy:** A neuropathia diabetica diagnózisa és terápiája a gondozási gyakorlatban. In: Jermendy Gy. *Tényeken alapuló cukorbeteg gondozás. Klinikai bizonyítékok*. Medicina, Budapest, 2005: 199-228.
- Kempler P, Jermendy Gy:** Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 2009; 17: 15-27.
- Kempler P, Putz Zs, Istenes I, Németh N, Keresztes K, Körei AE oh., Martos T oh:** A diabéteszes neuropathia klinikai jelentősége és újabb kezelési lehetőségei. *Orvosképzés* 2010; 85: 155-162.
- Kempler P, Szalay F, Váradi A, Hermányi Zs, Marton A, Fazekas K:** Autonóm neuropathia idült májbetegségekben. *Orv Hetil* 1993; 134: 853-857.






12. **Kempler P:** Neuropathia cukorbetegségben és idült májbetegségekben. MTA Doktori értekezés. Budapest, 1998.
13. **Kempler P., szerk.:** Neuropathiák. Patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, terápia. Springer, Budapest, 2002.
14. **Keresztes K, Kempler P:** A diabéteszes láb In: Winkler G, Baranyi É. (szerk.) Gyakorlati diabetológia 2010. A diabétesz gondozás vezérfonala. Melánia Kiadó, Budapest, 2010; 207-222.
15. **Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, Santuccio G, Cammerlingo M, Canal N:** Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1267-1271.
16. **Osztovits J, Horváth T, Abonyi M, Tóth T, Visnyei Zs, Bekő G, Csák T, Lakatos PL, Littvay L, Fehér J, Kempler P, Kollai M, Szalay F:** Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. Liver International 2009; 29: 1473-1478.
17. **Sallai L, Lakatos P, Timár C., Putz Zs., Istenes I., Speer G., Demeter J. Kempler P:** Tipusos diabéteszes talpi fekély egy cukorbetegségben nem szenvedő betegben: a kardiovaszkuláris rizikótényezők és az esszenciális thrombocythaemia szerepe – esettanulmány. Magyar Belorvosi Archivum 2007; 62: 165-170.
18. **Santoro L, Manganelli F, Briani C, Giannini F, Benedetti L, Vitelli E, Mazzeo A, Beghi E:** HCV Peripheral Nerve Study Group. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 7: 626-629.
19. **Winkler G, Kempler P:** A diabéteszes és hepaticus neuropathiák patomechanizmusa (a Szerkesztőbizottság felkérésére írt tanulmány). Orv Hetil 2001; 142: 2459-2467.
20. **Ziegler, D, Nowak, H, Kempler P, Vargha P, Low A.:** Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21:114-121.

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

**Wörwag - a neuropathiák specialistája**



**Thiogamma**  
alfa-liponsav tartalmú filmtabletta 30x, 60x

**OK**

**TERÁPIA**

**Neuropathiák oki kezelése**

Már belgyógyászok is írhatják EÜ90%-os támogatással, járóbeteg szakrendelésen és fekvőbeteg gyógyintézetben!<sup>1</sup>

**Thiogamma oral 600 mg filmtabletta 30x, 60x**  
α-liponsav (tioktánsav)  
ATC kód: A16AX01

**Terápiás javallatok:** Diabéteszes neuropathia

**Adagolás és alkalmazás:** Adagolás egyes és napi adagokkal Diabéteszes polyneuropathia esetén felnőtteknek 1 filmtabletta Thiogamma oral 600 mg - ami 600 mg -liponsavnak felel meg – bevétele ajánlott naponta. Súlyos dia-beteszes polyneuropathia következményeként kialakult súlyos dysaesthesia esetén a kezdeti terápiát az α-liponsav pl.: Thiogamma 600 mg oldatos injekció parenterális adásával érdemes kezdeni. A gyógyszer bevétele az étkezésektől függetlenül elegendő folyadékmennyiséggel történjen

**Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlér-zékenység. Terhesség, szoptatás.

**Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** *Nagyon ritka:* hányinger, hányás, gastrointestinalis fájdalom és diarrhoea, allergiás reakciók, mint bőrpír, urticaria és pruritus, az ízérzékelés változása és/vagy zavarai. *Nagyon ritka:* a glükóz utilizáció javulása miatt a vércukorszint csökkenhet. Ennek tünetei hasonlóak a hypoglycaemia tüneteihez, mint a szédülés, izzadás, fejfájás és a vizuális érzékelés megváltozása.

**Kiadhatóság:** Vénre kiadható

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország


**A forgalomba hozatali engedély első kiadásának / megújításának dátuma:** 1998. október 26.

**A szöveg ellenőrzésének dátuma:** 2009. december 29

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!  
Aktuális árak a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapon találhatóak.

	Bruttó fogy. ár	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatási kategória	Emelt támogatási összeg	Térítési díj emelt támogatás esetén
THIOGAMMA ORAL 600 MG 30x	4 908 Ft	4 908 Ft	EÜ90 2/b: 90%	4 417 Ft	491 Ft
THIOGAMMA ORAL 600 MG 60x	9 283 Ft	9 283 Ft	EÜ90 2/b: 90%	8 355 Ft	928 Ft

WÖRWAG PHARMA KFT.  
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.  
Tel.: (1) 345-7350

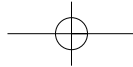


Fax: (1) 345-7353  
[www.worwagpharma.hu](http://www.worwagpharma.hu)  
[worwag@worwag.hu](mailto:worwag@worwag.hu)

<sup>1</sup>OEP, Ártámogatási Főosztály: Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségszoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre, Érvényesség kezdete: 2010.03.01

thio04. 2011.09.20.





## ENDOSZKÓPOS ESETISMERTETÉS: DE HOL VAN A PYLORUS?

Dr. Szmola Richárd, Dr. Miheller Pál, Dr. Székely Hajnal, Dr. Nagy Géza, Dr. Somogyi Anikó,  
Dr. Tulassay Zsolt

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A 72 éves férfi beteg felső endoszkópiáját nyelési nehezíttség miatt kérték. A vizsgálat során a szerzők a megrövidült antrum után anastomosisszerű átmeneten keresztül a duodenum postbulbaris részébe jutottak, a pylorus, ill. bulbus duodeni érintése nélkül. A beteg appendectomián kívül egyéb hasi műtéten nem esett át, de korábban egy alkalommal üveget nyelt. Az eset érdekessége, hogy az idegen test jelentős vérzés, perforáció, bélelzáródás, illetve fertőzés nélkül passzálódhatott, így az atípusos gyomormorfológiára csak évtizedekkel később, mellékleletként derült fény.

**Kulcsszavak:** idegen test, üveg, pylorus, endoszkópia

Szmola R, Miheller P, Székely H, Nagy G, Somogyi A, Tulassay Zs: ENDOSCOPY CASE REPORT: WHERE IS THE PYLORUS?

**SUMMARY:** A 72 year-old male patient was referred to our endoscopy unit suffering from dysphagia. During upper endoscopy examination we reached the postbulbar duodenum by passing a shortened antral region and an "anastomosis-like" opening, without seeing the pylorus or bulbar part of the duodenum. Apart from appendectomy the patient had no previous abdominal surgery, however upon reinterrogation admitted swallowing a glass object. Interestingly, the foreign body was eliminated uneventfully from the gastrointestinal tract, without causing complications such as hemorrhage, perforation, obstruction or infections, therefore the peculiar morphology of the stomach was diagnosed decades later as an incidental finding.

**Key words:** foreign body, glass, pylorus, endoscopy

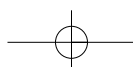
Magy Belorv Arch. 2011; 64. 235–236.

A 72 éves férfi beteg felvételére kis- és nagyvérköri pangásra utaló tünetek, valamint otthonában észlelt nyelési nehezíttség miatt került sor klinikánkra. Anamnéziséből jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás emelhető ki. A beteg kórelőzményében appendectomia, ischaemiás szívbetegség, dilatatív cardiomyopathia, krónikus pitvarfibrilláció, valamint krónikus obstruktív tüdőbetegség szerepelt. A felső panendoszkópiás vizsgálatot fogyás, illetve szilárd étel nyelésének nehezítettsége miatt kérték. A vizsgálat során az eszközt akadálytalanul a gyomorba vezettük, ahol az antrumnak megfelelő régióból „tátongó”, a lument csak kismértékben szűkítő nyíláson keresztül a vékonybélbe jutottunk, anélkül, hogy pylorusnak, illetve bulbus duodenumnak megfelelő morfológiájú képlet került volna a látótérbe (1. ábra). A látott kép megfelelhetne egy műtéti anastomosisnak, de az eset érdekessége, hogy a beteg gyomorműtéten nem esett át. Az atípusos gyomormorfológia miatt kiegészítő radiológiai vizsgálatokat kértünk: a hasi ultrahangvizsgálat az antrum falát vastagabbnak írta le, valamint gyengült perisztaltika ábrázolódott ebben a magasságban, a gyomortáji áttekintő röntgenfelvételeken megrövidült kiscsöbület mellett csőszerűen beszűkült antrum ábrázolódott, amilyen a kontrasztanyag akadálytalanul ürült. A be-

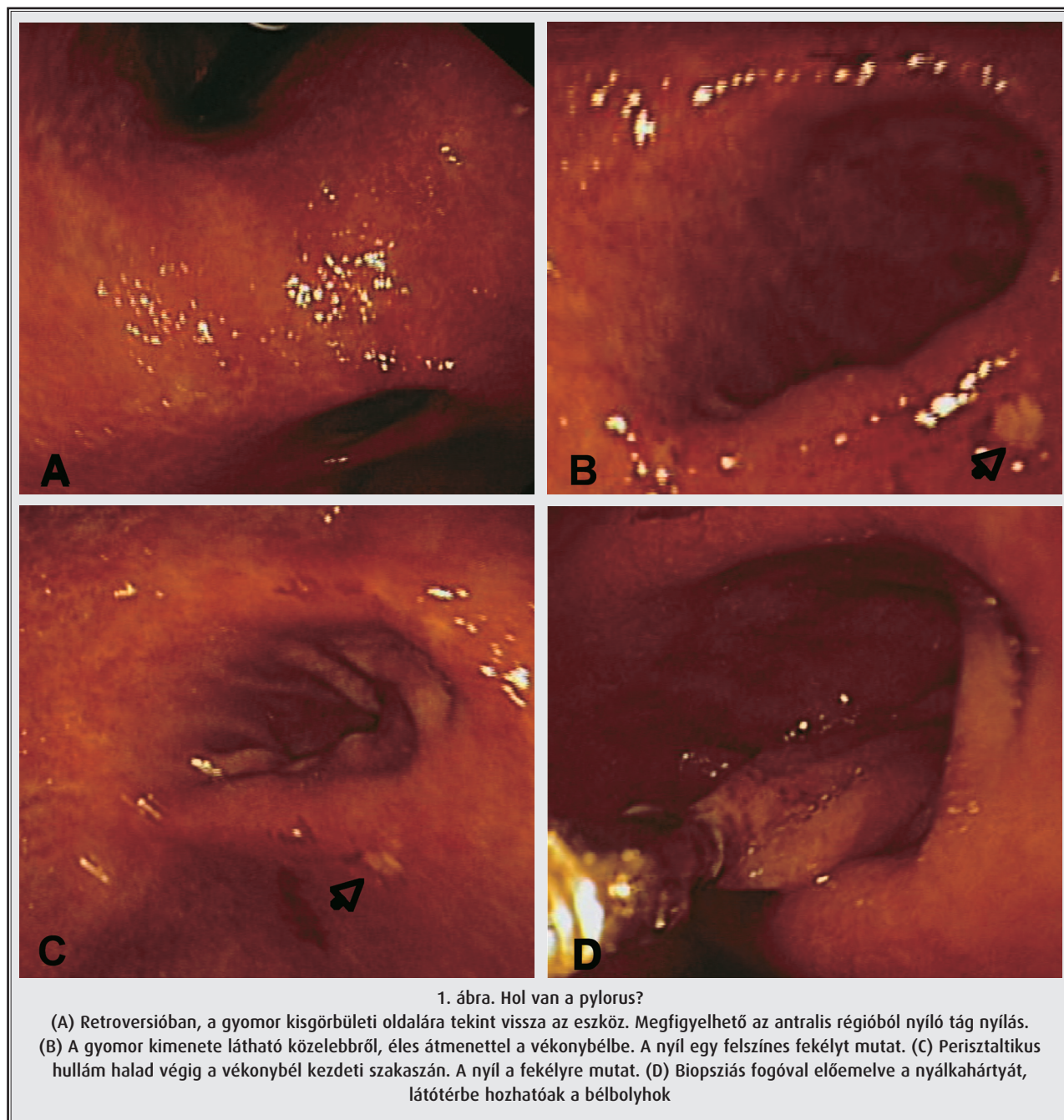
tegtől ismételtlen részletes anamnézist vettünk fel a leletek birtokában, és megtudtuk, hogy évtizedekkel korábban egy 3 dl-es poharat nyelt le összetört állapotban, valamint elmondta, hogy az esemény utáni napokban éles hasi fájdalmai voltak. Az éles idegen test által okozott nyálkahártyasérülések gyógyulása során deformálódhatott a pyloruscsatorna környezete.

Az irodalomban számos példa szerepel idegentestnyelésére, de csak kevés esetismertetés szól üvegtárgyak lenyeléséről<sup>1–3</sup>. Az éles idegen testek endoszkópos úton való eltávolítása kívánatos (ún. overtube módszer); a beavatkozással az idegen testek 80%-át szövődménymentesen lehet eltávolítani a gyomorból. A lenyelt idegen test jelentős vérzést, perforációt, illetve bélelzáródást okozhat. A perforáció következményeként peritonitis, subphrenicus és májtályog kialakulását is leírták. A bélelzáródás a nyelőcső három anatómiai szűkületénél, a pylorusgyűrűnél vagy az ileocecalis szájadéknál történik a leggyakrabban.

Az esetünk sajátossága, hogy a lenyelt éles üvegdarabok jelentős szövődmény nélkül passzálódtak, hiszen az atípusos gyomormorfológiára évtizedekkel később, mellékleletként derült fény (a beteg nyelési nehezítettségét jelentős kiterjedésű erozív oesophagitis magyarázhatta).





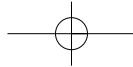


### Irodalom

1. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, Raddawi HM, Vargo JJ 2nd, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harborough J: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc.* 2002, 55(7): 802-6.
2. Sheu BS, Shin JS, Chen KW, Lin XZ, Lin CY: Endoscopic removal of a large intragastric foreign body with an overtube: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1994, 54(3): 193-7.
3. Tuen HH, Lai EC, Fan ST: Endoscopic retrieval of ingested broken glass in the esophagus and stomach by end-hood and suction technique. *Gastrointest Endosc.* 1989, 35(4): 357-8.

Levelezési cím: Dr. Szmola Richárd  
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 e-mail: szmola@gmail.com





## ANTIEMETIKUMOK

**Dr. Eggenhofer Judit**

*Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest*

*Magy Belorv Arch. 2011; 64. 237–244.*

Az antiemetikumok – magyar nevükön a hányáscsillapítók – részletes ismertetése előtt bevezetesként a **hányás fiziológiai mechanizmusáról** szólnunk<sup>1, 2, 6</sup>.

A **hányásnak** a nyúltagyban lévő formatio reticularis lateralis részében elhelyezkedő **közponjához** az alábbi területekről, zónákról, rendszerekről érkező ingerek:

**Kemoszenzitív triggerzóna:** a IV. agykamra fenekén, a vagusmagok közelében elhelyezkedő, a hányásközponttól elkülönülő, de azzal funkcionális egységet alkotó hely.

**Vestibularis rendszer:** szerepet játszik a tengeri- és a légibetegségben kialakuló hányás patomechanizmusában.

**Garat:** beidegzéséért a vagusideg felelős, és az inger a nucleus tractus solitarii pályáin keresztül jut a hányásközpontba.

**Visceralis terület:** az erről a területről érkező ingerek egy része az előbb említett pályákat követi.

**Magasabb agytörzsi és kérgi struktúrák:** ezeknek az emocionális, a szaglási és a látási ingerek következtében létrejövő hányásban van szerepük.

A **hányás patomechanizmusában** a következő **négy transzmitter** játszik szerepet:

**Acetil-kolin:** a hányás szabályozásában jelentős szerepet játszanak az acetil-kolinnal vezérelt kolinerg muszkarin- ( $M_1$ - és  $M_2$ -) receptorok.

**Dopamin:** a dopaminreceptorokon jelentkezik a fenotiazinok antagonistá hatása, amely nem szelektív.

**Hisztamin:** a  $H_1$ -receptoroknak jelentős szerepük van a vestibularis rendszer működésében.

**Szerotonin:** a szerotoninnak az egyes szerotoninreceptor altípusokon jelentkező hatása jelentős szerepet játszik a hányás kialakulásában.

A **hányást kiváltó központok receptorrendszere** a következő:

A **hányásközpontban** a muszkarin-, a hisztamin<sub>1</sub>- és az 5-HT<sub>3</sub>-receptorok dominálnak.

A **kemoszenzitív triggerzónában** a dopamin  $D_2$ -, az 5-HT<sub>3</sub>- és az opioidreceptorok mellett muszkarinreceptorok is vannak.

A **vestibularis magvakban** muszkarin- és hisztamin- ( $H_1$ -) receptorok találhatóak.

### Antiemetikumok

A hányinger és a hányás neurokémiai és élettani megközelítésből számos, egymástól eltérő hatásmechanizmussal működő gyógyszerrel befolyásolható.

**Hatásmechanizmusuk szerint** a hányáscsillapítók a következőképpen csoportosíthatóak.

### Muszkarin- ( $M_1$ -) receptor-antagonisták

Az ezzel a hatásmechanizmussal rendelkező hatóanyagokkal nálunk nincs törzskönyvezett készítmény.

A csoport tagjai az *atropin*, a *szkopolamin*, a *benz-atropin* és a *trihexifenidil*. Az atropin és a szkopolamin elsősorban a műtét utáni hányinger, a hányás, a kinetózis és a különböző perifériás támadáspontú toxinok által előidézett hányás csökkenésére használhatóak.

### Dopamin- $D_2$ -receptor-antagonisták

A dopaminantagonisták elsősorban a kemoszenzitív triggerzónára kifejtett közvetlen izgató hatással váltanak ki antiemetikus hatást.

### Fenotiazinok

A fenotiazinok közül pl. a *klórpromazin*, a *proklórperazin* és a *trifluoperazin* – antipszichotikus hatásuk mellett – hatásos hányáscsillapítók is.

### Tietilperazin (*Torecan injekció*)<sup>4</sup>

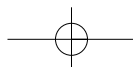
A tietilperazin az egyetlen fenotiazin, amelynek fő indikációja a hányáscsillapítás.

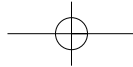
A tietilperazin kémiai szerkezetében piperazin oldalláncú fenotiazin. Hányingert és hányást csillapító, valamint szédüléscsökkentő hatásának pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de állatkísérletes vizsgálatok eredményei alapján feltételezhető, hogy hatását a nyúltvelői kemoreceptor-triggerzóna sejtjein a dopaminerg receptorok gátlásával, illetve közvetlenül a hányásközpont ingerlékenységének csökkentésével fejtí ki.

Orális alkalmazást követően hányinger-, hányáscsillapító hatása már a beadást követően kb. 30 perc múlva kialakul, és átlagosan 4 óráig fennáll. Kis dózisban alkalmazva antipszichotikus hatása nem jelentkezik.

A gyomor-bél rendszerből jól szívódik fel, a plazma-csúcskoncentráció 2–4 óra alatt alakul ki. A molekula 91–97%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. Eliminációs felezési ideje kb. 12 óra.

Már csak a **Torecan injekció van forgalomban**. A Torecan drasztét 2010-ben, a végbélkúpot 2004-ben a törzskönyvből törölték.





**Terápiás javallatai** a Torecan injekció alkalmazási előírásai szerint:

Különböző eredetű, például sebészeti beavatkozást, citosztikus, illetve sugárterápiát követő, endo- és exotoxikus állapotokat kísérő hányinger, hányás megelőzése és kezelése. Menière-szindróma. Különböző eredetű vertigo (agyi erek arterioszklerózisa, vestibularis rendszer laesiója, intracranialis térszűkítő folyamatok, utazási, illetve tengeribetegség) megelőzése és megszüntetése.

**Az alkalmazás módja:** posztoperatív hányás megelőzésére az anesztézia befejezése előtt egy órával adandó mélyen intramuscularisan. Intravénásan alkalmazva csak lassan adható be. Az injekció intraarteriálisan nem adható. A fenotiazinok központi idegrendszeri szedatív mellékhatásai alkohol hatására fokozódhatnak, ezért Torecan-kezelés alatt szeszes italt fogyasztani tilos.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Idős, legyengült betegeknek:** csak fokozott óvatossággal alkalmazható.

**Gyermekkorban:** 15 évnél fiatalabb életkorban alkalmazása ellenjavallt, mivel az extrapiramidális mellékhatások kialakulásának veszélye jelentősebb.

**Májkárosodásban:** mérsékelten súlyos és súlyos májkárosodás esetén más fenotiazinhoz hasonlóan csak kellő elővigyázattal alkalmazható. Specifikus adagolási javaslat a tietilperazin esetében nem ismert.

**Terhességben:** terhes nők nem szedhetik. Fenotiazin terhesség idején történt alkalmazásakor az újszülöttnél sárgaság és extrapiramidális tünetek fordultak elő.

**Szoptatás időszakában:** arra vonatkozóan nincs adat, hogy a tietilperazin kiválasztódik-e az anyatejbe. Más fenotiazin esetében ismert az anyatejbe történő kiválasztódás, amely a csecsemőknél extrapiramidális tünetek kialakulását okozhatja. Ennek alapján a tietilperazin a szoptatás időszakában nem alkalmazható.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** alkalmazásának első időszakában – egyénenként meghatározandó ideig – járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban is egyénileg határozandó meg a tilalom mértéke.

## Butirofenonok

### *Haloperidol (Haloperidol-Richter)<sup>(4)</sup>*

A haloperidol a butirofenonszármazékok csoportjába tartozó neuroleptikum. A centrális dopaminreceptorok erős antagonistája, ezért a nagy potenciálú neuroleptikumok közé sorolják. Nincs antihisztamin és antikolinerg aktivitása.

A közvetlen centrális dopaminreceptor-gátló tulajdonsága következtében igen hatásos az érzékszálódások és hallucinációk kezelésében (feltehetőleg a mesocorticalis és limbikus szöveteken kifejtett hatás révén), és hat a bazális ganglionokra (nigrostriatalis nyaláb) is.

Jelentős perifériás antidopaminerg aktivitása magyarázza a kemoreceptor triggerzónán keresztül jelentkező hányinger- és hányásellenes hatását.

Orális adagolás esetén a plazma-csúcskoncentráció 2–6 óra között alakul ki, intramuscularis adásnál kb. 20 perccel a beadás után.

Az eliminációs plazmafelezési idő orális adás után átlagosan 24 (12–38) óra, intramuscularis adás után átlagosan 21 (13–36) óra.

**Terápiás javallata antiemetikumként** a Haloperidol-Richter készítmények alkalmazási előírása szerint:

Különböző eredetű, a klasszikus hányinger- és hányáscsillapító szerekkel nem kezelhető esetekben.

**Az alkalmazás módja:** a Haloperidol tableta segédanyagként laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A Haloperidol-Richter belsőleges oldatos cseppek metil-parahidroxibenzoátot és propil-parahidroxibenzoátot is tartalmaz.

A haloperidol alkalmazása idején, illetve hatásának tartama alatt alkoholtartalmú ital fogyasztása tilos! A haloperidolkezelés megkezdésekor és különösen nagy dózisok esetén különböző mértékű szedáció és figyelemcsökkenés léphet fel, amelyet az alkohol potenciálrozhat.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban:** májfunkció-elégtelenség fennállásakor az alkalmazott dózist csökkenteni kell.

**Gyermekkorban:** a Haloperidol injekció és tableta alkalmazása gyermekkorban nem ajánlott. Hároméves kor felett a Haloperidol cseppek alkalmazása javasolt.

**Májkárosodásban:** a haloperidol a májban metabolizálódik, ezért elővigyázatosság szükséges beszűkült májműködés esetén.

**Terhességben:** csak akkor szabad haloperidolt alkalmazni, ha a várható előnyök egyértelműen felülmúlják a lehetséges magzati kockázatot.

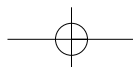
**Szoptatás időszakában:** a haloperidol kiválasztódik az anyatejbe, ezért, ha a haloperidol alkalmazása elengedhetetlen, akkor a szoptatás szükségességét egyértelmű előnyökkel kell alátámasztani. Néhány esetben a haloperidolt szedő szoptató anyák újszülötteinél extrapiramidális tüneteket figyeltek meg.

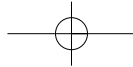
**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** A haloperidolkezelés első szakaszában a gépjárművezetés és a baleseti veszéllyel járó munka végzése tilos. A későbbiekben az egyéni reakciónak megfelelően állapítható meg a korlátozás mértéke.

### *Domperidon (Motilium)<sup>(4)</sup>*

A domperidon antiemetikus hatással rendelkező dopaminantagonista.

Hányáscsillapító hatása a gyomor motilitására gyakorolt perifériás és a vér-agy gáton kívül eső kemoreceptor triggerzóna dopaminreceptorainak gátlásával magyarázható.





Üres gyomorból orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik, a plazma-csúcskoncentrációt 30-60 perc elteltével éri el. Biohasznosulása a first-pass hatás miatt mindössze 15%. Ha bevétele étkezés után történik, a plazma-csúcskoncentráció később alakul ki, és az AUC értékek enyhén emelkednek.

Gyorsan metabolizálódik. *In vitro* vizsgálatok szerint metabolizációjában a citokróm P-450 enzimkomplex CYP3A4, CYP1A2 és CYP2E1 enzimek vesznek részt.

**Terápiás javallata** a Motilium alkalmazási előírása szerint:

Emelygés és hányás tüneteinek enyhítése.

**Az alkalmazás módja:** a filmtablettát étkezés előtt tanácsos bevenni.

Ha a bevétel étkezést követően történik, a hatóanyag késleltetett felszívódásával számolni kell. A filmtabletta segédanyagként laktózt tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Gyermekkorban:** csak 35 ttkg és 12 év felett adható.

**Májkárosodásban:** mivel főként a májban metabolizálódik, ezért a májműködés zavara esetén alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

**Veseelégtelenségben:** klinikai alkalmazás során súlyos veseelégtelenség esetén (szérumkreatinin >6 mg/100 ml) a domperidon eliminációs felezési ideje 7,4 órától 20,8 órára emelkedett, de plazmaszintje alacsonyabb volt, mint az egészséges önkénteseknél tapasztalt érték. Mivel változatlan formában a vesén keresztül csak nagyon kevés domperidon ürül, nem valószínű, hogy veseelégtelenségben szenvedő betegeknél akut esetben egyszeri alkalmazás során szükség lenne dózismódosításra. Ismételt adagolás esetén az alkalmazás gyakoriságát napi 1-2 alkalomra kell csökkenteni a veseelégtelenség súlyosságától függően, és az adag csökkentése is szükségessé válhat. Hosszabb távú kezelésnél ezek a betegek rendszeres ellenőrzést igényelnek.

**Terhességben:** patkányokon végzett kísérlet reprodukciós toxicitást mutatott magas, az anyaállatra toxikus adagban. Emberben a potenciális veszély nem ismert, ezért terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

**Szoptatás időszakában:** a gyógyszer a szoptató patkányok anyatejében kiválasztódik. Szoptató nők esetében az anyatej domperidonkoncentrációja 10–50%-a az aktuális plazmakoncentrációnak. Az ajánlott maximális napi adag alkalmazása esetén az anyatejbe kiválasztódó domperidon mennyisége várhatóan kevesebb, mint 7 µg/nap. Ennek az újszülöttekre kifejtett veszélye nem ismert, ezért a gyógyszer alkalmazása idején az anyák ne szoptassanak.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** a domperidon nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

**Metoklopramid (Cerucal)<sup>(4)</sup>**

A metoklopramid centrális támadáspontú dopaminantagonista. Perifériás kolinerg hatással is rendelkezik. Két főhatása: az antiemetikus, és a gyomorkiürülést és a vékonybél-passzázst gyorsító hatás.

Antiemetikus hatását az agytörzsben (a hányásközpont kemoreceptor triggerzónájában), centrális támadásponton keresztül, feltehetően a dopaminerg neurok ingerküszöbének emelésével fejti ki.

A metoklopramid orális alkalmazás esetén gyorsan felszívódik. A maximális plazmakoncentrációt 30 és 120 percen belül, átlagban kb. 1 óra után éri el.

A per os alkalmazott metoklopramid biohasznosulása 60–80% között mozog.

A felezési idő 2,6–4,6 óra között van egészséges egyéneknél, és kb. 14 óra vesekárosodott betegek esetében. Intravénás alkalmazás esetén gyorsan eloszlik. Átjut a vér-agy gáton.

**Terápiás javallata** a Cerucal alkalmazási előírása szerint:

Különböző eredetű (pl. máj-, vesebetegségek, koponya- és agyi sérülések, migrén vagy gyógyszer okozta) émelygés, hányinger, hányás kezelése.

**Az alkalmazás módja:** a tablettát étkezés előtt, kevés folyadékkal, egészben kell lenyelni. A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az injekciós oldatot intramuscularisan vagy lassan, intravénásan kell beadni.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban:** gyakrabban fordul elő parkinsonizmus.

**Gyermekkorban:**

**Orális alkalmazáskor:** a tabletták magas hatóanyag-tartalma miatt 14 éves életkor alatt nem alkalmazható.

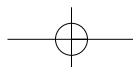
**Parenterális alkalmazáskor:** 3 év alatti életkorban alkalmazása ellenjavallt.

**Veseelégtelenségben:** veseelégtelenségben az adagot a veseműködés figyelembevételével kell csökkenteni. Fiatalkorban és beszűkült vesefunkció esetén (metoklopramid kiválasztása korlátozott) fokozott figyelmet kell fordítani a mellékhatásokra, és azok fellépésekor a gyógyszer szedését azonnal abba kell hagyni.

**Terhességben:** a terhesség első három hónapjában kellő tapasztalat hiányában alkalmazása ellenjavallt. A terhesség második és harmadik trimeszterében csak pontos diagnózis esetében, nagyon indokolt esetben adható.

**Szoptatás időszakában:** a szoptatás ideje alatt alkalmazása kellő tapasztalat hiányában ellenjavallt.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** alkalmazásának első szakaszában egyénenként meghatározandó ideig járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban egyedileg határozandó meg a tilalom mértéke.





### Hisztamin- ( $H_1$ -) receptor antagonisták, antihisztaminok

Hatásmechanizmusukban a  $H_1$ -receptor-gátlás nem játszik kizárólagos szerepet. Antiemetikus és szédülés-csillapító hatásuk centrális antikolinerg,  $M_1$ -muszkarin-receptor-gátló hatásuknak tulajdonítható.

#### Dimenhidrinát (*Daedalon, Daedalonetta*)<sup>4</sup>

A dimenhidrinát az egyik legrégebbi hányáscsillapító, a Daedalon készítmények hatóanyaga. A nálunk forgalomban lévő antiemetikumok közül csak a Daedalon tableta és végbélkúp OTC, azaz vény nélkül is kapható gyógyszer. A Daedalonetta végbélkúp gyermekeknek vényköteles.

A dimenhidrinát a  $H_1$ -hisztamin-receptorokat bénító antihisztamin. Más antihisztaminokhoz hasonlóan antiemetikus és szédülés-csillapító hatását a centrális antikolinerg effektusnak tulajdonítják. A vestibularis központok és a hányásközpontoz tartozó medullaris kemoreceptív triggerzóna ingerlékenységének csökkentésével gátolja a hányingert és a hányást. A Daedalon végbélkúp és a Daedalonetta végbélkúp gyermekeknek *klórbutanolt* is tartalmaz, amely egyéb szedatívumokkal (benzodiazepinek, barbiturátok) megegyezően centrális hányáscsillapító hatással rendelkezik.

A dimenhidrinát *orálisan* adva gyorsan felszívódik. A maximális plazmakoncentrációt 1-2 óra múlva éri el. Hatása a bevétel után 15–30 percen belül kialakul és 4–6 óráig tart. A rectumból is jól felszívódik, hatása 30–45 perc múlva áll be és 3–6 óráig tart. Eloszlik a szövetekben és az agyba is bejut.

#### Terápiás javallataik

**Daedalon tableta** alkalmazási előírása szerint:

Különböző eredetű hányinger és hányás megelőzésére és kezelésére, mint utazási betegség, sugárbetegség okozta hányás, Menière-szindróma és egyéb, a labyrinthusrendszer zavara okozta nausea és vertigo esetén.

**Daedalon végbélkúp** alkalmazási előírása szerint:

Kinetosisok (tengeri, légi, vasúti, országúti betegség) megelőzése és kezelése. Egyéb eredetű hányinger és hányás tüneti kezelése (Menière-szindróma és egyéb labyrinthuszavar okozta nausea, vertigo esetén).

**Daedalonetta végbélkúp gyermekeknek** alkalmazási előírása szerint:

Gyermekek kinetosisának (tengeri, légi, vasúti, országúti betegség) megelőzése és kezelése. Egyéb eredetű hányinger és hányás tüneti kezelése a pediátriában.

#### Az alkalmazás módja:

A tünetek megelőzésére az utazás megkezdése előtt fél órával kell a készítményeket alkalmazni. A kezelés ideje alatt alkohol fogyasztása nem javasolt.

#### Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:

**Gyermekkorban:**

A végbélkúp gyermekkorban, a tableta 6 év alatti

életkorban, a végbélkúp gyermekeknek újszülöttkorban ellenjavallt.

**Májkárosodásban:** károsodott májműködés fennállásakor alkalmazása az esetleges akkumuláció veszélye miatt fokozott figyelmet igényel. A dózis csökkentése is szükségessé válhat.

**Vesekárosodásban:** alkalmazása ellenjavallt.

**Terhességben:** terhesség alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével és csak akkor alkalmazható, ha a terhességi hányás már nagyfokú elektrolitvesztéshez vezetett.

**Szoptatás:** a dimenhidrinát és a dimenhidrinát metabolítja, a difenilhidramin megjelenik az anyatejben, ezért a készítmény szoptatás idején nem alkalmazható.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** a dimenhidrinát mellékhatásai hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért alkalmazásának ideje alatt járművet vezetni vagy gépeket kezelni tilos.

#### Cinnarazin (*Stugeron*)<sup>4</sup>

A cinnarazin a kalciumcsatornák gátlásával megakadályozza az erek simaizmainak összehúzódását. Ezen kívül csökkenti a vasoaktív anyagok (noradrenalin, serotonin) kontraktilitást fokozó hatását.

Csökkenti a vestibularis rendszer stimulációját, ami a nystagmus és egyéb vegetatív zavarok megszűnéséhez vezet. Az akut szédüléssel szimptomát kivédi vagy megszünteti.

Orális alkalmazás után egy órán belül felszívódik. A maximális plazmaszint a bevétel után 1–3 óra múlva jelentkezik. Plazmafelezési ideje 4 óra.

**Terápiás javallata** a Stugeron alkalmazási előírása szerint:

Labyrinth eredetű Menière-betegség kísérő tünetei. Szédülés, hányinger, hányás, fülzúgás, nystagmus fenntartó kezelése. Tengeribetegség profilaxisa.

**Az alkalmazás módja:** a tablettákat étkezés után célszerű bevenni.

A szédülést befolyásoló hatása dóziszfüggő, ezért az alkalmazott dózist csak fokozatosan szabad emelni. A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:

**Időskorban:** erre vonatkozóan adat nem áll rendelkezésre.

**Máj- és veseelégtelenségben:** adat nem áll rendelkezésre.

**Terhességben:** bár állatkísérletekben a cinnarazin nem okozott teratogén hatást, de ennek ellenére csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a terápiás előny meghaladja a magzati kockázatot.

**Szoptatás időszakában:** arra vonatkozóan nincs adat, hogy a cinnarazin átjut-e az anyatejbe, ezért a készítmény szedése alatt a szoptatást kerülni kell.

*Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:* mivel különösen a kezelés kezdetén álmoságot okozhat, járművezetéskor és veszélyes gépek kezelésekor óvatosság szükséges.

*Prometazin (Pipolphen)<sup>4</sup>*

A prometazin fenotiazinszármazék. Az antipszichotikus hatású fenotiazinoktól kémiai szerkezetében különbözik, ezért lényegesen gyengébb antipszichotikus hatással rendelkezik. Hatékony H<sub>1</sub>-receptor-blokkoló, valamint kifejezett szédüléscsökkentő, hányinger-, hányáscsillapító és szedatív hatású vegyület.

Antiemetikus hatását centrális antikolinerg tulajdonsága, valamint a vestibularis ingerlékenység csökkentése, a labyrinthus funkciójának elnyomása és a nyúltvelői kemoreceptor triggerzónára kifejtett direkt gátló hatása erősíti.

A gyomor-bél rendszerből jól felszívódik, a klinikai hatás kezdete orális alkalmazást követően 45–60 perc, intramuscularis adáskor kb. 20 perc, intravénásan adva 3–5 perc. Hatástartama per os alkalmazáskor általában 4–6 óra, de a hatás fennállhat akár 12 órán keresztül is.

**Terápiás javallata** a Pipolphen alkalmazási előírása szerint:

Anesztézia és sebészeti beavatkozások kapcsán jelentkező, valamint posztoperatív hányinger, hányás megelőzése, kezelése.

**Az alkalmazás módja:** alkalmazása idején szesz ital fogyasztása tilos.

A Pipolphen bevont tablettát tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A tablettát szacharózt is tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában, glukóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban:** alkalmazása – különösen parenteralisan vagy nagyobb dózisokban – fokozott óvatosságot igényel.

**Gyermekkorban:** a Pipolphen 25 mg bevont tablettát 6 év alatti gyermekek számára nem javasolt. A Pipolphen oldatos injekció 2 éves kor alatt ellenjavallt, de 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél is alkalmazása óvatosságot igényel.

**Terhességben:** terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha az orvos mérlegelése szerint az egyértelműen szükséges. Az újszülötteknél esetlegesen jelentkező irritabilitásra és izgatottságra való tekintettel alkalmazása nem javasolt a szülést megelőző 2 hét alatt.

**Szoptatás időszakában:** a rendelkezésre álló adatok szerint az anyatejbe kiválasztódó mennyiség jelentéktelen, ennek ellenére az irritabilitás és izgatottság kockázata az újszülöttnél mégis fennáll.

*Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:* a fizikai és a szellemi teljesítőképességet csökkenti, ezért alkalma-

zásának első szakaszában – egyénekenként meghatározandó ideig – járművet vezetni vagy balesetveszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban egyedileg határozandó meg a tilalom mértéke.

*Szerotonin- (5-HT<sub>3</sub>) receptor-antagonisták*

A szerotoninreceptor rendszerre ható vegyületek között megjelent a jól ismert mellékhatásairól elhíresült aloszetron (Lotronex), a cilanszetron és a ramoszetron, de az 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonisták közül csak a következőkben ismertettek szerepelnek gyógyszer hatóanyagként.

*Ondanszetron (Zofran és generikumai)<sup>4</sup>*

Az ondanszetron nagy szelektivitású 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonista. A hányingert és a hányást csillapító hatásának pontos mechanizmusa nem ismert. A citosztatikus kemoterápia gyógyszerei és a radioterápia szerotoninszint-emelkedést okozhatnak a vékonybélben, amely hatás az 5-HT<sub>3</sub>-receptorokat tartalmazó vagus afferens rostok aktiválásával hányási reflexet vált ki. Az ondanszetron ennek a reflexnek a kiváltását akadályozza meg. A vagus afferens rostok ingerlése a IV. agykamra alsó részén lévő area postremában is szerotoninszint-emelkedést okozhat, ami az ott található 5-HT<sub>3</sub>-receptoron keresztül szintén hányást válthat ki. Az ondanszetron mind a központi, mind a perifériás idegrendszer neuronjain található 5-HT<sub>3</sub>-receptorokra gyakorolt antagonist hatásának köszönhetően meggátolja a hányási reflex kiváltását. Hatásmechanizmusa valószínűleg hasonló a posztoperatív és a citosztatikus terápia okozta hányinger és hányás megelőzésében, illetve kezelésében.

A gyomor-bél rendszerből orális alkalmazást követően passzív abszorpcióval teljes mértékben felszívódik és first-pass metabolizmuson esik át. Mintegy 1,5 óra alatt éri el a plazma-csúcskoncentrációt. Rectalisan alkalmazva plazmakoncentrációja 15–60 perc elteltével válik mérhetővé. A koncentráció lényegében lineárisan emelkedik, amíg a 20–30 ng/ml-es csúcskoncentráció kialakul, általában 6 órával a bevétel után. Ezután csökken a plazmakoncentráció, de a folyamatos felszívódásnak köszönhetően lassabban, mint azt a per os adagolást követően megfigyelték.

**Terápiás javallata** a Zofran alkalmazási előírása szerint:

**Felnőtteknél:** filmtabletta, szirup, injekció és végbélkúp: citosztatikus kemoterápia és radioterápia okozta hányinger és hányás, valamint posztoperatív hányinger és hányás megelőzése, ill. kezelése.

**Gyermekeknél:** filmtabletta: kemoterápia okozta hányinger és hányás kezelése 6 hónapos kortól. Injekció: ezek mellett posztoperatív hányinger és hányás megelőzése, ill. kezelése 1 hónapos kortól.

**Az alkalmazás módja:** a Zofran filmtabletta segédanyagként laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örök-

tes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A speciális kiszerezésű ostyatablettát a nyelvre kell helyezni, ahol másodperceken belül szétesik, majd le kell nyelni. Nem szabad a csomagoló fólián átnyomni! A buborékról a fóliaréteget le kell húzni, és a vékony ostyatablettát óvatosan ki kell emelni.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

*Időskorban:* az ondanszetront a 65 évesnél idősebb betegek jól tolerálják és a dózison, az alkalmazás gyakoriságán, ill. módján nem szükséges változtatni.

*Gyermekkorban:* gyógyszerformától függő az az életkor, amelyben az ondanszetront hatóanyagot tartalmazó készítmények alkalmazhatóak. Lásd: Terápiás javallatok!

*Májkárosodásban:* az ondanszetront clearance-e jelentősen csökken, a plazma felezési idő szignifikánsan nő a májfunkció mérsékelt vagy súlyos károsodása esetén.

*Vesekárosodásban:* károsodott vesefunkció esetén a szokásos napi adag nagyságán és alkalmazásának gyakoriságán nem kell változtatni.

*Terhességben:* az ondanszetront biztonságos alkalmazása terhesség alatt még nem bizonyított. Állatkísérletes vizsgálatokban nem észleltek sem közvetlen, sem közvetett károsító hatást az embrió, a foetus fejlődésére, a gesztációs, ill. a peri- és postnatalis fejlődésre. Mivel azonban az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokból nem mindig lehet egyértelműen következtetni az emberben jelentkező hatásokra, a terhesség alatt nem adható.

*Szojtatás időszakában:* az állatkísérletek tanúsága szerint az ondanszetront kiválasztódik szoptató állatok tejébe. Ezért az ondanszetront szedő anyák ne szoptassanak.

*Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:* pszichomotoros tesztek eredménye szerint az ondanszetront nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Nem okoz szédációt.

**Graniszetrone (Kytril és generikumai)<sup>4</sup>**

A graniszetrone antiemetikus hatású, szelektív 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonista. Affinitása elhanyagolható más receptorokhoz, pl. más szerotonin- és a dopamin-D<sub>2</sub>-kötőhelyekhez. Orálisan profilaktikusan adva hatékonyan szünteti a citosztatikus kezelés által kiváltott hányingert, émelygést, öklendezést és hányást.

Gyorsan felszívódik, biohasznosulása a first-pass metabolizmus miatt kb. 60%. A gyomor teltsége a biohasznosulást nem befolyásolja. A plazmakoncentráció és az antiemetikus hatás között nincs egyértelmű összefüggés. A klinikai hatás még akkor is észlelhető, ha a graniszetrone már nem mutatható ki a plazmában.

**Terápiás javallata** a Kytril alkalmazási előírása szerint:

Citosztatikus kemoterápia és radioterápia okozta hányinger, hányás megelőzése és kezelése.

**Az alkalmazás módja:** figyelembe kell venni, hogy a filmtabletta segédanyagként laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

*Időskorban:* nem szükséges az adagolás módosítása.

*Gyermekkorban:* a filmtabletta alkalmazása 12 év alatti gyermekek számára nem javallt a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. A infúzióhoz való oldat már 2 éves kortól alkalmazható.

*Májkárosodásban:* súlyos májkárosodás esetén clearance-e csökken.

*Vesekárosodásban:* nem szükséges az adagolás módosítása.

*Terhességben:* állatkísérletekben a graniszetrone nem bizonyult teratogénnek. Megfelelő tapasztalatok hiányában terhesség idején csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható.

*Szojtatás időszakában:* a humán anyatejbe történő kiválasztására vonatkozó adat nem áll rendelkezésre, ezért a graniszetrone-terápia alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

*Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:* a járművezetői képességet és baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért az orvos egyedileg határozza meg a közlekedésben való részvételre és a baleseti veszéllyel járó munka végzésére vonatkozó korlátozást vagy tilalmat.

**Tropiszetrone (Navoban)<sup>4</sup>**

A tropiszetrone az 5-HT<sub>3</sub>-receptoroknak, a szerotonin-receptorok perifériás neuronokon és a központi idegrendszeren belül elhelyezkedő alcsoportjának nagy hatásfokú és szelektív kompetitív antagonistája. Bizonyos anyagok, amelyeket a műtétek és a kezelések során alkalmaznak – beleértve egyes kemoterápiás szereket is – feltételezhetően szerotoninfelszabadulást váltanak ki a zsigeri nyálkahártyák enterochromaffinszerű sejtjeiből, és így hányási reflexet és azt kísérő hányingert okoznak. A tropiszetrone egyrészt a perifériás neuronok preszinaptikus 5-HT<sub>3</sub>-receptorainak ingerlését szelektíven gátolja, másrészt járulékos hatásként a központi idegrendszeri 5-HT<sub>3</sub>-receptorokon át közvetlenül gátolja a vagusingerület area postrema-ra irányuló hatását. Ez a hatás jellemzi a tropiszetrone antiemetikus hatásának alapvető mechanizmusát.

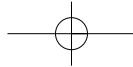
A tropiszetrone hatása 24 órán át fennáll, ami lehetővé teszi a naponta egyszeri adagolását. Hatásossága több kemoterápiás cikluson át is változatlan marad.

A kemoterápiás kezelés vagy műtét okozta hányingert és hányást extrapiramidális mellékhatások kiváltása nélkül szünteti meg.

A gyomor-bél rendszerből gyorsan felszívódik, és felszívódása csaknem teljes (több mint 95%-os).

Az eliminációs felezési idő a gyors metabolizálók-





ban körülbelül 8 óra, lassú metabolizálókban ez az érték elérheti akár a 45 órát is.

**Terápiás javallata** a Navoban alkalmazási előírása szerint:

Kemoterápia okozta hányás és hányinger megelőzése.

Posztoperatív hányás, hányinger kezelése.

Nőgyógyászati hasi műtét után fellépő hányás, hányinger megelőzése (amennyiben a beteg körelőzménye ezt indokolja).

**Az alkalmazás módja:** a kapszula segédanyagként laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glukózgalaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban:** nem ismert, hogy időskorú betegek esetében módosítani kell-e az alkalmazandó dózist, illetve, hogy esetükben a fiatalabb betegektől eltérő mellékhatások lépnének-e fel.

**Gyermekkorban:** gyermekek két éves kor felett a tropisetron jól tolerálják.

**Májkárosodásban:** akut hepatitis vagy zsírmáj esetén a tropisetron farmakokinetikája nem változik. Ezzel ellentétben májcirrhosisban a plazmakoncentráció 50%-kal magasabb lehet.

**Vesekárosodásban:** károsodott veseműködés esetén is megemelkedhet 50%-kal a plazmakoncentráció.

**Terhességben:** embriotoxicitást figyeltek meg vemhes patkányokon és nyulakon anyai toxicitást kiváltó tropisetron adagok alkalmazásakor.

Teratogén hatásra utaló bizonyítékot nem találtak. Nagy dózissal ( $\geq 15$  mg/ttkg) kezelt patkányok utódainak peri- és postnatalis fejlődése károsodott volt. Mivel a humán terhességre gyakorolt hatását még nem vizsgálták, a terhesség ideje alatti adása ellenjavallt.

**Szoptatás időszakában:** nem ismert, hogy az anyatejbe kiválasztódik-e, ezért a kezelés ideje alatt a szoptatás ellenjavallt.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** nincs adat arra vonatkozóan, hogy a tropisetron befolyásolná a gépjárművezetési képességet. A mellékhatásként fellépő szédülést és fáradtságot azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni.

#### *Palonoszetron (Aloxi)<sup>4</sup>*

A palonoszetron az 5-HT<sub>3</sub>-receptor nagy affinitású szelektív antagonistája.

A palonoszetron a hányás akut fázisában nem bizonyult az összehasonlítás alapjául szolgáló gyógyszereknél kevésbé hatékonynak sem a közepesen, sem az erősen emetogén kemoterápiában történő alkalmazás során.

Az intravénás alkalmazás után a plazmakoncentráció kezdeti csökkenését a szervezetből való lassú elimináció követi, melynek terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 40 óra.

**Terápiás javallata** az Aloxi alkalmazási előírása szerint:

Erősen emetogén kemoterápiához társuló akut hányinger és hányás megelőzése és közepesen emetogén kemoterápiához társuló hányinger és hányás megelőzése felnőttekben.

**Az alkalmazás módja:** csak parenteralis gyógyszerformában van forgalomban: Aloxi oldatos injekció. Kizárólag a kemoterápiás gyógyszerek beadása előtt alkalmazható. Ezt a gyógyszert egészségügyi dolgozónak kell beadnia, megfelelő orvosi felügyelet mellett.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban:** idős betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

**Gyermekkorban:** a biztonságosságot és a hatásosságot gyermekeknél nem igazolták.

**Májkárosodásban:** a májkárosodás nem befolyásolja jelentősen a palonoszetron szisztémás clearance-ét. Bár a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben a palonoszetron terminális eliminációs felezési ideje és az átlagos szisztémás expozíció hosszabb, ez nem indokolja a dózis csökkentését.

**Vesekárosodásban:** az enyhe, ill. mérsékelt vesekárosodás nem befolyásolja lényegesen a palonoszetron farmakokinetikáját. Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása. Hemodializált betegekről nincsenek adatok.

**Terhességben:** az állatkísérletek nem utalnak a terhességre, az embrionális/magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. Nincs tapasztalat a palonoszetron humán terhességben történő alkalmazásával, ezért a palonoszetron terhes nők esetén ellenjavallt, kivéve, ha azt a kezelőorvos feltétlenül szükségesnek tartja.

**Szoptatás ideje:** mivel nem állnak rendelkezésre adatok a palonoszetron anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozóan, a szoptatást a kezelés alatt abba kell hagyni.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** a palonoszetronnak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel szédülést, álmoságot vagy fáradékonyságot okozhat, azokat a betegeket, akik gépjárművet vezetnek vagy gépeket üzemeltetnek, erre figyelmeztetni kell.

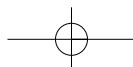
#### *Neurokinin-1-receptor-antagonisták*

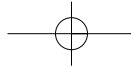
P-anyag- (substance-P-) antagonisták. Hatásuk a neurokinin-1- (NK<sub>1</sub>-) receptorok gátlásán keresztül érvényesül.

#### *Aprepitant (Emend)<sup>3</sup>*

Az aprepitant a humán P-anyag neurokinin-1-receptor szelektív, nagy affinitású antagonistája.

Farmakokinetikája nem lineáris tulajdonságú. Az adag növelésével mind a clearance, mind az abszolút biohasznosulás csökken.





Emberi máj mikroszómán végzett in vitro vizsgálatok azt mutatták ki, hogy az aprepitant elsősorban a CYP3A4-en keresztül, és lehetséges, hogy kis részben a CYP1A2-n és a CYP2C19-en keresztül is metabolizálódik.

**Terápiás javallata** az Emend alkalmazási előírása szerint:

A posztoperatív hányinger és hányás megelőzésére javallt felnőttek esetében.

**Az alkalmazás módja:** a kemény kapszulát egészben kell lenyelni.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban:** nem szükséges a dózis módosítása.

**Gyermekkorban:** alkalmazása nem javasolt 18 év alatti gyermekeknek a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

**Májkárosodásban:** Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő betegekben az adag módosítására nincs szükség. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) klinikai és farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

**Veseelégtelenségben:** az adag módosítására sem veseelégtelenségben szenvedő, sem végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisben részesülő betegek esetében nincs szükség.

**Terhességben:** az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen indokolt.

**Szoptatás időszaka:** az aprepitant laktáló patkányok tejébe kiválasztódik. Nem ismert, hogy az emberi tejbe is kiválasztódik-e, ezért alkalmazása idején a szoptatás nem ajánlott.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy alkalmazását követően megfigyeltek már szédülést és fáradtságot.

#### *Fosaprepitant (IVEMEND)<sup>5</sup>*

A fosaprepitant pro-drug. Intravénás alkalmazáskor gyorsan aprepitanttá alakul. Az iv. infúzió befejezését követően 30 percen belül plazmaszintje már nem mérhető.

**Terápiás javallata** az IVEMEND alkalmazási előírása szerint

Az erősen emetogén hatású, ciszplatinalapú daganatellenes kemoterápiával járó akut és késői hányinger és hányás megelőzése felnőttekben.

Közepesen emetogén daganatellenes kemoterápiával járó hányinger és hányás megelőzése felnőttekben.

Az alkalmazás módja: intravénásan kell alkalmazni, nem szabad intramuscularisan vagy szubkután adni. Az intravénás alkalmazás legmegfelelőbb módja egy 15 perc alatt lefolyó intravénás infúzió adása.

Nem adható bolus injekcióban vagy hígítatlan oldatként.

Kombinált kezelés részeként kerül alkalmazásra.

**Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:**

**Időskorban (≥65 év):** nincs szükség dózismódosításra.

**Gyermekkorban:** biztonságosságát és hatásosságát 18 éven aluli gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

**Májkárosodásban:** enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adag módosítására nincs szükség. Közepesen súlyos májkárosodásban korlátozott számú, súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben pedig adat egyáltalán nem áll rendelkezésre.

**Veseelégtelenségben:** az adag módosítására veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisben részesülő betegek esetében nincs szükség.

**Terhességben:** a terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha arra egyértelműen szükség van.

**Szoptatás időszakában:** nem ismert, hogy az aprepitant az emberi tejbe kiválasztódik-e. Ezért az IVEMEND-kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott.

**Gépek üzemeltetése és gépjárművezetés:** figyelembe kell venni, hogy használatát követően jelentettek szédülést és fáradtságot.

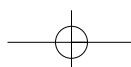
Az IVEMEND 115 mg por oldatos infúzióhoz nálunk nincs forgalomban.

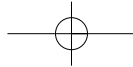
A leírtakból világosan következtethető, hogy az antiemetikumok csoportját igen sok eltérő és változatos hatásmechanizmussal rendelkező hatóanyag, gyógyszerkészítmény alkotja. Vannak közülük régiók, jól ismertek és jól beváltak, de egyre gyakrabban találkozunk új megközelítést jelentő szerekekkel is. A választék tehát széles, adott esetben csak meg kell találni, csak ki kell választani a legmegfelelőbbet. Lehet, hogy ez nem is olyan könnyű feladat!

#### **Irodalom**

1. **Brassai A, Bán E, Dóczi KZ:** Orvosi gyógyszerian
2. **Eggenhofer J.:** Hánytatók és hányáscsillapítók Gyógyszereink 2010. 60.17-23.
3. Emend 40 mg kemény kapszula alkalmazási előírása ([www.ema-europa.eu](http://www.ema-europa.eu))
4. Hivatalos alkalmazási előírás ([www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu))
5. IVEMEND 125 mg oldatos infúzióhoz alkalmazási előírása ([www.ema-europa.eu](http://www.ema-europa.eu))
6. **Vizi E. Sz. (szerk.):** Humán farmakológia Medicina Könyvkiadó Rt. 2002.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit  
Országos Gyógyszerészeti Intézet  
1051 Budapest, Zrínyi u. 3.  
E-mail: [eggenhofer.judit@ogyi.hu](mailto:eggenhofer.judit@ogyi.hu)





## BESZÁMOLÓ A GASZTROENTEROLÓGIA – ONKOLÓGIA – MOLEKULÁRIS BIOLÓGIA (GOMB) 2011, I. INTERDISZCIPLINÁRIS KONGRESSZUSRÓL

*„Az ismeretlen nem feltétlenül a gyanakvás, a félelem vagy a babona forrása,  
hanem inkább arra ösztönöz, hogy újabb és újabb kérdéseket tegyünk föl,  
és megpróbáljuk megtalálni rájuk a válaszokat is.”*

*Neil Shubin*

A gasztroenterológia gyorsan fejlődő, igen érdekes területe a molekuláris gasztroenterológia. Az emésztőrendszeri betegségek és személyre szabott kezelésük molekuláris biológiai alapjainak megértése a hétköznapi gyakorlatban is egyre nagyobb jelentőségű. Éppen ezért nagy várakozással tekintettünk a 2011. május 26-28. között megrendezésre kerülő Gasztroenterológia – Onkológia – Molekuláris Biológia (GOMB) 2011, I. Interdiszciplináris Kongresszus elé. A konferencia nagyszerű alkalmat jelentett minden hozzáértő és érdeklődő számára, hogy a hazai és a nemzetközi területen is elismert, kiváló szakteknitvények tolmácsolásában az eddig elért eredményeket, újdonságokat megismerhessük.

A konferenciát a programot szervező Tulassay Zsolt professzor úr, a konferencia elnöke nyitotta meg. Az első szekció „A daganatkeletkezés molekuláris genetikája és patológiája” címet viselte, és a daganatképződés eddig ismert molekuláris alapjait dr. Matolcsy András professzor úr ismertette. A rákbetegség lefolyásában nemcsak a daganat kialakulása, hanem annak növekedése, helyi és távoli terjedése is meghatározó, amerről dr. Tímár József professzor úr tartott előadást. Az előadásorozatot dr. Molnár Béla előadása zárta, aki a vastagbél-daganatok eddig ismert molekuláris jellemzőit foglalta össze.

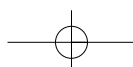
Napjainkban a személyre szabott, célzott terápia az emésztőrendszeri rákbetegségek kezelésében is a figyelem középpontjába került, az új terápiás lehetőségekhez egyre több reményt főzünk. A vastagbélrák célzott kezeléséről dr. Boér Katalin tartott gyakorlatias előadást, majd a kezelés hatékonyságának előrejelzéséről és a biológiai terápiáról hallgathattunk meg egy-egy érdekes előadást.

A vastagbélrákhoz hasonlóan a gyomorrák kezelése is nagy kihívást jelent világszerte, az előrehaladott betegség halálozása igen nagy. Intenzív kutatások eredményeként a gyomorrák patológiai szemlélete az utóbbi időben megváltozott, erről dr. Micsik Tamás tartott érdekes előadást. A gyomorrák természetéből adódóan a betegség felfedezésében jelentős szerepük van az endoszkópos szakembereknek. Dr. Juhász Márk előadásában felhívta a figyelmet arra, hogy az endoszkópos vizsgálat során látott makroszkópos elváltozásból legalább 5 biopsziás minta szükséges a megfelelő szövettani értékeléshez. Bár napjainkban az előrehaladott gyomorrák gyógyíthatatlan betegség, mégis a be-

tegek egy részénél lehetőség nyílt a célzott kezelésre, amiről dr. Dank Magdolna számolt be előadásában. A daganatok egy része humán epidermális növekedési faktor receptor 2-t (HER2) termel, ennek hatékony gátlószere a trastuzumab/Herceptin, amit a HER2+ emlőrák kezelésében már korábban is használtunk. Ugyanakkor nagy meglepetés volt, hogy a gyomorban kialakuló daganatok egy része is termel HER2-t. Az első randomizált, prospektív, multicentrikus, fázis III. vizsgálat (ToGA trial) eredményei szerint a HER2-pozitív, előrehaladott gyomorrák kezelése hatékonyabb trastuzumab bevonásával, a hagyományos kemoterápiához képest.

A nap második részében dr. Zalatnai Attila előadásában részletesen áttekintette a vastagbélrákhoz vezető rákelőző állapotokat, majd dr. Pintér Tamás előadásából megtudhattuk, hogy a metasztatikus vastagbél-daganatos betegek túlélése jelentősen javult az utóbbi években. Míg fél évszázaddal ezelőtt az átlagos túlélés a legjobb szupportív kezeléssel még a 10 hónapot sem érte el, addig ma a legújabb, célzott biológiai készítmények segítségével, majd a metasztázisok sebészi eltávolításával akár a 60 hónapot is meghaladhatja, sőt bizonyos esetekben akár a teljes gyógyulás is elérhető. A szekció másik két előadásában a gastrointestinalis stroma tumorokról (GIST) szerezhettünk naprakész ismereteket. Dr. Sági Zoltán többek között arra hívta fel a figyelmet, hogy direkt szekvenálással a különböző prognózissal társuló mutációk azonosíthatóak, illetve potenciálisan minden GIST malignus lehet. Dr. Pápai Zsuzsa előadásából megtudhattuk, hogy hosszú távú receptor tirozinkináz gátló kezeléssel a daganatok több mint fele részleges remisszióba juttatható, imatinibrezisztencia esetén pedig egy új tirozinkináz-gátló, a sunitinib is választható.

A nap utolsó szekciójában a gastroentero-pancreaticus daganatokról hallhattunk részletesen. Ahogy dr. Zalatnai Attila és dr. Uhlyarik Andrea előadásából megtudhattuk, az utóbbi években jelentős előrelépések történtek a betegség diagnosztikájában és kezelése terén egyaránt. Dr. Igaz Péter első előadásában egy új terápiás modalitásról, a radionuklid terápiáról beszélt, amivel a betegek mintegy felénél remisszió érhető el. Második előadásában kiemelte, hogy e betegségek diagnózisában, kezelésében és gondozásában különösen nagy jelentőségű a társszakmák együttműködése, valamint a daganatok jellemzőit összegző regiszterek fej-



lesztése, hiszen a patológiai és klinikai jellegzetességek összefoglalásával e ritka daganatok diagnózisát, kezelését és gondozását nagymértékben elő lehet segíteni. Ezért került bevezetésre 2009-ben a neuroendokrin daganatok hazai regisztere, amely a hazai esetek és tapasztalatok összegzése révén egyedülálló lehetőséget nyújthat a hazai klinikai gyakorlat fejlesztésére, új irányelvek kialakítására.

A rendezvény második napján a hepatocellularis carcinoma korszerű szemléletével ismerkedhettünk meg. Az elsődleges májrák előfordulási gyakorisága világszerte eltérő, az epidemiológiai ismeretekről és a betegség klinikai tüneteiről dr. Lengyel Gabriella számolt be előadásában. A rákbetegség az esetek többségében cirrhosis talaján alakul ki, legfontosabb kóroki tényezők bizonyos vírusfertőzések (pl. HBC, HCV), a túlzott alkoholfogyasztás és egyéb toxikus ártalmak, a dohányzás, a cukorbetegség, a nem alkoholos zsírmáj, az anyagcsere-betegségek (pl. haemochromatosis), illetve az orális fogamzásgátlók használata. A májrák kialakulásának többlépcsős folyamatáról egyre több molekuláris ismeret áll rendelkezésünkre, amit Schaff Zsuzsa professzor asszony ismertetett. A májrák gyógyszeres kezelési lehetőségeiről, az intervenciók radiológiai és sebészeti beavatkozásáról, a májátültetésről a legnagyobb hazai szaktekintélyek osztották meg ismereteiket és tapasztalataikat a hallgatósággal. Az előadássorozatot Szabó Gyöngyi professzor aszszony state of art előadása zárta.

#### Új európai kezdeményezések a vastagbélrák szűrésére – „Budapesti Deklaráció”

Az Európai Unió soros elnökeként nagy lehetőség és egyben felelősség Magyarország számára, hogy az Európa egészét és a világ számtalan országát érintő, súlyos, sokszor sajnos későn felismert, ezért gyógyíthatatlan megbetegedés, a vastagbélrák és a rákelőző állapotok felfedezésére, a vastagbélrák szűrésére felhívja a figyelmet. Hazánkban évente több mint 9000 új esetet diagnosztizálnak, és hozzávetőleg 5000 beteget veszítünk el a vastagbélrák miatt. Európában kb. 436 000 betegben kerül felismerésre a vastagbélrák, és több mint 200 000 beteg hal meg ebben a betegségben.

A vastagbélrák kezelése minden ország egészségügyi ellátórendszerének nagy gazdasági terhet jelent, ugyanakkor egy hatékonyan működő, jól szervezett, megfelelő minőségű és érzékenységgel rendelkező vastagbélrák szűrés program lehetővé tenné, hogy sokkal több betegséget fedezzünk fel és kezeljünk korai stádiumban, ezzel megelőzve számos emberéletet, kevésbé költséges módon.

Éppen ezért a hazai vastagbélrák szűrés program kidolgozása egyre sürgetőbb. A „Budapesti kiáltvány” szerves részévé vált a vastagbélrák szűrés célzó korábbi rangos európai kezdeményezéseknek, amit számos neves európai szakértő készített elő, és a legfontosabb európai gasztroenterológiai társaságok (United European Gastroenterology Federation – UEGF; European

Association for Gastroenterology and Endoscopy – EAGE), valamint a Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) és a Magyar Gasztroenterológiai Kollégium támogatják.

A félnapos előadássorozat során számos nemzetközi és hazai szaktekintély szólt a vastagbélrák szűrés lehetőségeiről. Jelenleg kidolgozott, jól működő szűrés program Magyarországon nincs, ugyanakkor rendelkezésre áll a székletvér-kimutatás, kolonoszkópia, CT-kolonarográfia, és kísérleti stádiumban a perifériás vér és székletnukleinsav-vizsgálat.

A „Budapesti kiáltvány” legfőbb célja, hogy felhívja a hazai és az európai nemzetek feletti egészségügyi döntéshozók figyelmét a vastagbélrák szűrés jelentőségére, és egyúttal újabb európai vastagbélrák szűrés programok szervezését kezdeményezi. A Budapesti kiáltvány szövegét a Magyar Belorvosi Archívum jelenlegi száma közli.

#### Molecular Medicine in GI oncology – EAGE postgraduate course 2011

Az Európai Gasztroenterológiai és Endoszkópos Társaság posztgraduális kurzusának keretében az emésztőrendszeri rákbetegségek molekuláris hátterével, célzott terápiás lehetőségeivel ismerkedhettünk meg kiváló nemzetközi szaktekintélyek tolmácsolásában.

Alberto Malesci és Luigi Laghi (Milánó, Olaszország) a vastagbélrákban megjelenő új prognosztikai biomarkerekről számoltak be előadásukban. A vastagbélrák molekuláris hátterének megértése, csakúgy, mint a klinikai gyakorlatban jól használható biomarkerek kutatása a vártnál sokkal összetettebb és nehezebb feladat. Az utóbbi években közölt nagy esetszámú vizsgálatból kiderült, hogy a mikroszatellita instabilitási (MSI) státus megléte független túlélési prediktor. MSI esetén lényegesen kisebb a távoli metasztázis kialakulásának esélye, ezért ez a csoport a kuratív műtét után nem igényel 5-fluorouracil-alapú kemoterápiát sem. Rosszabb a túlélése azonban azoknak a vastagbélrákos betegeknek, akikben a 18-as kromoszóma rövid karja deletálódik. Végül a helyi tumorelles immunrendszeréről hallhattunk, és megtudhattuk, hogy a tumort infiltráló T-lymphocyták nagy száma a korai stádiumokban lényegesen kevesebb távoli áttétet vezet és jobb túléléssel társul.

Kéri György professzor úr előadásában a jeltovábbítást gátló kezelési lehetőségekről számolt be, amelyek az onkogének és a túlélési faktorok által létrehozott „hamis”, illetve felerősödött jelek gátlását célozzák meg. Napjainkig 11 tirozinkináz-gátlót törzskönyveztek különböző daganatos betegségek kezelésében, de 600-nál is több a preklinikai vizsgálatban részt vevő vegyületek száma. A nem is olyan távoli jövőben elképzelhető, hogy képesek leszünk azonosítani a daganatok mozgatórugóját, és azt specifikusan gátolva, lényegesen eredményesebb, kevesebb mellékhatással járó új gyógyszerekhez juthatunk.



Reinhold Stockbrügger (Maastricht, Hollandia) professzor úr arra hívta fel a figyelmet, hogy a vastagbélrákszűrésben sem szabad elfeledkezni a holisztikus szemlélet fontosságáról. Előadásában megemlítette, hogy érdekes módon a rendszeres szűrés hamis biztonságérzetet adhat egyéb, például cardiovascularis megbetegedésekkel szemben.

Dr. Herszényi László előadásában kiemelte, hogy bár Virchow munkássága óta ismert, mégis csak az utóbbi időkben került az érdeklődés középpontjába a gyulladás, mint a daganatok kialakulásban jelentős szerepet játszó tényező. A daganatot körülvevő citokin-környezet megváltoztatása terápiás fegyver lehet majd a jövőben. Előadásából megtudhattuk továbbá, hogy az általa is kutatott mátrix metalloproteáz (MMP) enzimsalád elengedhetetlen szerepet játszik a daganatterjedésben, valamint a szérumszintjük stádiumtól független prognosztikai tényező lehet.

A nemzetközi tudományos program utolsó részében ismét a vastagbélrák háttérében álló új molekuláris ismeretek, reményteljes terápiás lehetőségek kerültek a figyelem középpontjába. A vastagbélrák speciális alcsoportját alkotják az örökletes daganat szindrómák. A családi halmozódást mutató, a sporadikus rákhoz képest korábban kialakuló, gyorsabb lefolyású vastagbélrák kivizsgálása, a családtagok szűrése és kezelése a sporadikus rákhoz képest eltér. A hétköznapi gyakor-

latban az Amsterdami kritériumok, a Bethesda útmutató, illetve az ESMO szakmai ajánlása nyújthat segítséget. A molekuláris biológiai ismeretekről, valamint ezek klinikai jelentőségéről Jaroslaw Regula professzor úr számolt be előadásában.

A daganatos megbetegedések, így az emésztőrendszeri rákbetegségek kialakulásának, lefolyásának, korszerű kezelési lehetőségeinek megismerésével számos munkacsoport és kutatóműhely foglalkozik, mind azal a közös elhatározással, hogy megfejtsek a betegség molekuláris hátterét, ami reményt adhat a hatékony kezelésre és a végleges gyógyulásra. 2011 májusában nyílt először alkalom arra, hogy néhány napot kizárólag a molekuláris gasztroenterológiának és onkológiának szenteljünk az első GOMB konferencia keretében. Köszönettel tartozunk ezért valamennyi szervezőnek és támogatónak, nem utolsósorban pedig köszönet illet minden hazai és nemzetközi szaktekintélyt, akik tudásukat megosztották velünk.

*„A tudomány egyik szépsége az, hogy időnként észrevehetjük az eleinte kaotikusnak tűnő dolgokban a rendet. A zűrzavar egy egyszerű terv részévé válik, s az ember úgy érzi, átlát a dolgokon, s mélyükkön megpillantja a lényegét.”*

*Neil Shubin*

*Dr. Leiszter Katalin*

## BESZÁMOLÓ A XI. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIÁRÓL ÉS AZ ORSZÁGOS GASZTROENTEROLÓGIAI KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMRÓL

A XI. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia és Országos Gasztroenterológiai (kötelező szinten tartó) Továbbképző Tanfolyam 2011. február 10–12. között került megrendezésre Budapesten a Marriott Hotelben, a négy orvosképző kar, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium és az European Association of Gastroenterology and Endoscopy (EAGE) támogatásával. A konferencia hagyományaihoz illően az emésztőrendszeri betegségek kezelésének aktualitásaival ismerkedhettünk meg.

A rendezvény első napjának előadássorozatát a májbetegségek kezelésével kapcsolatos időszerű kérdések nyitották meg, a táplálék- és étrend-kiegészítők májműködésre gyakorolt hatásairól, az idült vírushepatitiszek májon kívüli megnyilvánulásairól és a májcirrhosisos betegek gondozásáról. Egyes immunológiai körképek emésztőrendszeri hatásainak ismertetésére a II. Szimpóziumon került sor.

A gyulladással járó bélbetegségek gyermek- és felnőttkori lefolyása, előrejelzése, kezelése némileg eltérő. Kiváló összefoglalót hallgathattunk meg a biológiai terápiáról és a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján alkalmazott biológiai terápiával kapcsolatos eddigi tapasztalatokról.

Az emésztőrendszeri betegségek diagnosztikájában a képalkotó vizsgálatok fontos szerepet játszanak. A máj keringésének ultrahangos vizsgálata napjainkban már rutinvizsgálatnak tekinthető. A tápcsatornát érintő körképek kezelésében a minőségi endoszkópia kiemelt diagnosztikus és terápiás lehetőséget jelent. A nemzetközi élvonalban alkalmazott, új és már nagy gyakorlati végzett eljárások megismerése a hazai endoszkópos beavatkozások sikerességét szolgálja.

A konferencia második napját egy igen forrongó terület, a gyomorrák kezelésével kapcsolatos újabb ismeretek nyitották meg. A gyomorrák a csökkenő incidencia ellenére napjainkban is a vezető halálokok közé tartozik. Korai felismerés esetén a betegség kezelése jó hatású lehet, a betegség azonban sokáig tünetszegény. Az a felismerés, hogy a gyomor daganatainak egy része HER2-t expresszál, új és hatékonyabb terápiás lehetőséget jelent a betegség kezelésében, a személyre szabott daganatterápiában.

A rendezvény egyik fontos célja, hogy teret adjon az emésztőrendszeri betegségek új kezelési lehetőségeinek ismertetésére. Idült C-vírus-hepatitis kezelésében a pegilált interferon és ribavirin kombináció mellett alkalmazott proteázgátlók reményeink szerint jelentősen növelhetik a betegség sikeres kezelésének esélyét.

Hazánkban számos beteg szenved savfüggő emésztőrendszeri panaszoktól. Az antacidák korszerű ismerete és alkalmazása hozzájárulhat e körképek eredményes kezeléséhez. A gastrooesophagealis reflux betegség (GORB) gyógyszeres terápiájával kapcsolatban ismerhettünk meg egy régi-új terápiás lehetőséget. Az antacidatartalmú kombinált készítmény (nátrium-alginát, nátrium-hidrogénkarbonát és kalcium-karbonát) fizikai hatása és a nyálkahártya-károsító tényezők semlegesítése révén gyors és tartós kezelési lehetőséget jelent, akár a PPI-terápia kiegészítőjeként is.

A szegedi gasztroenterológiai iskola tolmácsolásában hallgathattunk meg több érdekes előadást a felső tápcsatorna endoszonográfiás vizsgálatáról, a diabetes mellitusban fennálló működési zavarokról a tápcsatornában és az exokrin pancreas diszfunkciójáról, valamint az IBD kezelésének legnagyobb kihívásairól.

A programot a molekuláris gasztroenterológia jeles képviselőinek előadásai zárták. Az emésztőrendszeri daganatok molekuláris jellemzőinek megismerése, a tudományterület fejlődése és újabb felfedezései a személyre szabott terápiában nagy jelentőségűek. A biomarkervizsgálatok a klinikai gyakorlatban is egyre szélesebb körben érhetők el.

A konferencia utolsó napját egy pezsgő előadássorozat nyitotta meg a protonpumpagátló-kezelés aktualitásairól. Az előadások kapcsán a hallgatóság körében felmerült kérdésekre kerekasztal-megbeszélés keretében válaszoltak az előadók.

A X. Szimpózium során számos, az emésztőrendszerrel érintő gyakorlati kérdéssel ismerkedhettünk meg.

A rendezvényen került bemutatásra „A belgyógyászat alapjai” című könyv, megújult formában és kibővített tartalommal. Az első példányokból egy-egy szerencsés résztvevő is részesülhetett a tombolán.

A XII. Gasztroenterológiai Konferencia 2012 februárjában kerül megrendezésre.

*Dr. Leiszter Katalin*

## NEW EUROPEAN INITIATIVES IN COLORECTAL CANCER SCREENING

### Budapest Declaration

#### Official Appeal during the Hungarian Presidency of the Council of the European Union under the auspices of UEGF, EAGE and the Hungarian Society of Gastroenterology

Colorectal cancer is the second most common newly diagnosed cancer and the second most common cause of cancer death in the EU. Around 436,000 new cases and 212,000 deaths occur each year. Most colorectal cancer deaths could be avoided through early detection and by making effective use of screening tests followed by appropriate treatment. Early treatment is more effective and generally less detrimental to quality of life than later, when symptoms appear. Furthermore, treatment of pre-cancerous lesions detected at screening prevents the progression of the disease by making the development of process impossible.

Population-based screening programmes that reach all sectors of society should be the common aim for politicians and UEGF. In public health this will encourage a multidisciplinary approach from primary care to specialists in cancer detection and delivery of treatment. An appeal, a written declaration is directed at the European Commission and the European Council to support a European awareness campaign on the lifestyle factors causing CRC, to implement high-quality, population-based CRC screening in all EU countries and to report on progress biennially. Last but not least, it is important to prioritize research in CRC screening in the present Framework Programme 7 and in all future European programmes concerning health research. It was shown in 2002 that organized CRC screening is one of the most cost-effective types of available cancer screening programme. Despite this, population-based CRC screening programmes are not yet established or even planned in approximately one-third of the member states of the European Union. The European Council supports the implementation of CRC screening programmes, and in 2000, it was recommended that every citizen of the European Union between the ages of 50 and 74 years should have access to CRC screening. The UEGF Public Affairs Committee has been active in 3 key areas in promoting CRC screening: (i) a 'written declaration' by the members of the European parliament in the fight against CRC; (ii) the Barcelona Declaration regarding the familial risk of CRC; and (iii) developing European guidelines for quality assurance in CRC screening and

diagnosis. Similar guidelines have already been developed for breast and cervical cancer screening to promote safe, equitable, reliable and cost-effective services which maximise benefits to those who attend screening whilst, at the same time, minimising adverse effects. Experience has shown that success of the screening practice depends on the quality of the services provided at each step in the screening process.

The faecal occult blood test (FOBT) for men and women aged 50–74 years is the recommended test for colorectal screening programmes in the EU. Currently over 135 million men and women in the EU are in the age range recommended for colorectal cancer screening. Although endoscopic screening methods are being used in some programmes, the vast majority of colorectal cancer screening performed in the EU uses the evidence-based test recommended by EU Health Ministers. The new EU Guidelines for colorectal screening and diagnosis will provide similar standards for colorectal screening. They provide guiding principles and evidence-based recommendations for quality assurance that should be followed when implementing screening in the Member States. As the result of tireless work of wide range of European experts over many years, these guidelines represent a major achievement, with the potential of adding substantial value to the efforts of the Member States to improve control of colorectal cancer.

Organised screening programmes are recommended because they include public health organisations responsible for programme implementation, quality assurance and evaluation. Population-based programmes generally require a high degree of organisation in order to identify and personally invite each person in the eligible target population. Personal invitation provides equal chances of benefiting from screening, and thereby, helps reduce health inequalities.

Health inequality in Europe is a reality. The studies present overwhelming evidence that socioeconomic inequalities in health exist in the region and that the poor are disadvantaged in terms of self-rated health status, mortality, noncommunicable disease, health behaviours and access to health care. Where data are

available there is also evidence that the trend in inequality in health and in health care access rose over the course of economic transition. The approach of individual countries to screening programs varies significantly because of differences in health insurance systems and budgets. This violates the basic principle of equal chances of access in the EU, particularly in Central and Eastern Europe. In the EU we should promote equal access to preventive and curative health service in CRC for all people, irrespective of their social or economic backgrounds. A policy of establishing a minimum budget reserve should be implemented within EU Structural Funds for the development of long term health promotion and prevention initiatives specifically targeting those groups that are most affected by health inequalities (e.g. people living in Eastern Europe older than 50 years).

The clarification of the possibilities of primary prevention is essential with respect to CRC also. In relation to this it is important to initiate research projects supported by European research funds in the countries of EU. This project should be coordinated and controlled by the European Commission and the UEGF.

Further important action is to initiate harmonized publicity measures and campaigns (via media, web-based, flyers) related to the screening, prevention and treatment of CRC in all member states of the EU. In the fight against CRC, emphasis should be placed on the lifestyle factors such as obesity, lack of exercise, alcohol and smoking. These risk factors also apply to other malignancies (oesophageal, gastric, pancreatic, liver, uterine cancer) and nonmalignant conditions. Study results and observational evidence suggest that nutritional factors (e.g. fiber consumption, polyunsatu-

rated fatty acids; adequate amount of fruits and vegetables, calcium, vitamin D and trace element intake) appear to reduce the risk of CRC. We propose further coordinated research to clarify the role of these factors in the primary prevention of CRC.

In respect of access to early treatment for patients, the prescribing of off-label and unlicensed medicines can play an important role but should be strictly reserved for cases of unmet medical need of the individual patient. Moreover it should be with the informed consent of the patient so that he is aware of the risks associated with a treatment that has no established safety profile. The reporting and monitoring of such use is essential to furthering medical knowledge and ensuring that the scientific community is aware of the benefits of a treatment or potential risks. Member states should ensure that there are incentives to report adverse events, given that the implementation of effective pharmacovigilance procedures for off-label use is dependent on the co-operation of healthcare professionals.

In case of implementation of the proposals, actions and conditions recommended above we can achieve that one of the basic principle of the EU – the chance of equal access – be realized in member states of the European Union with respect to the prevention of CRC and reduction of cancer related mortality. To better achieve this goal we propose to establish an UEGF jointed Committee UEGF with participants representing each EU Member States so as to coordinate and supervise the CRC project implementation.

Approved by the representatives of UEGF, EAGE and the Hungarian Society of Gastroenterology.

Budapest, 27th May, 2011.



## BÚCSÚ ROMICS LÁSZLÓ PROFESSZOR ÚRTÓL



2011. július 30-án elhunyt Romics László belgyógyász professzor, akadémikus, a Semmelweis Egyetem volt rektora és az MTA Orvosi Tudományok Osztályának elnöke.

Nem hiszem, hogy szavakkal ki lehet fejezni azt a megrendülést, amelyet Romics László professzor elvesztése jelent nekünk, a tanítványoknak és közvetlen munkatársaknak. Hosszan tartó, súlyos betegséget követően hagyott itt minket, de betegsége

sem akadályozta meg abban, hogy mindvégig változatlanul és töretlenül szilárd támasza legyen életünknek. Súlyos állapotában is minden gondolata – mert szelleme az utolsó pillanatig töretlen volt – iránymutató volt, bölcsességet és biztonságot sugárzott.

1936-ban született Érden, 1955-ben érettségizett a budapesti József Attila Gimnáziumban, majd 1962-ben szerzett orvosi diplomát a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. Első munkahelye a Budapesti Orvostudományi Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikája volt, ahova néhány éves, az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben kifejtett osztályvezetői, illetve főigazgató-helyettesi tevékenységet követően 1985-ben, mint a tanszék vezetője tért vissza. Számos egyetemi funkciót töltött be, 1996–1999 között az egyetem rektora volt. 1995-ben választották a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává, és 2005-től haláláig, két perióduson keresztül az Orvosi Tudományok Osztálya elnöke volt. Betöltötte a Magyar Belgyógyász Társaság, a Magyar Atherosclerosis Társaság és a MOTESZ elnöki funkcióit is. Orvosi tevékenységéért az adományozható legmagasabb kitüntetéseket nyerte el, 2005-ben Széchenyi-díjjal tüntették ki.

Romics László professzor azok közé a nagy belgyógyászok közé tartozott, akik nagyon korán magukévá tették a fiatal korukban még természettudományos szemléletnek, ma „evidence based medicine”-nek nevezett gondolkozásmódot. Rendkívüli igényességgel kereste egy-egy jelenség mögött az okokat és egy-egy terápia egyértelmű és kétségtelen bizonyítékait. Gyűlölte a kóklerséget, a blöfföket, a paramedicína számos varázslatát, de elismerte az intuíciót, mert úgy tartotta, hogy az csak olyan orvosoknak adatik meg, akik rendkívül képzetek, tapasztaltak és tehetségesek. Vízitjei számunkra kifejezett élményt jelentettek, mert nem a főnök fölényével és tévedhetetlenségével lépett fel, hanem egyenrangú partnernek tekintette a legfiatalabb gyakorlatnokot is. Úgy tartotta, hogy egy adott betegséget mindenki más gondolkodásmóddal közelít meg, és minden

reális ötlet megfontolandó. Megkövetelte a beteg adatainak, leleteinek, kórtörténetének részletes, alapos és fejből való ismeretét. A vízitjeire készülnünk kellett, ami egyben egy betegség lefolyásának újbóli átgondolására készítetett minket. Alaposság, ötletesség és a belgyógyász számára oly fontos állandó kételkedés, szkepticizmus jellemezte, amellyel mindig a kevésbé evidens, de adott esetben reális diagnózisokra is figyelt.

Egyik leginkább tiszteletet keltő tulajdonsága puritánsága volt. Életének semelyik területén nem viselte el a hivalkodást, és ezt az elvet önmagával szemben különösen szigorúan érvényesítette. Vallotta, hogy egy embert teljesítménye, embertársai megsegítéséért kifejtett tevékenysége határoz meg.

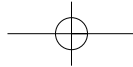
Tanítványaival különös alapossággal foglalkozott. Rendkívüli érzéke volt a tehetség és a tudomány iránti affinitás felismeréséhez. Sorolhatnám azokat a tanítványokat, akik elsősorban neki köszönhették, hogy nemzetközi szintre emelkedtek, professzorok, vezető orvosok, oktatók lettek. Csak saját példámat hadd említsem meg annak érzékeltetésére, hogy milyen mértékben jelentett támaszt számunkra, és hogyan terelt minket mindig előbbre anélkül, hogy kényszert éreztünk volna. Első diabetológiai előadásomat kézzel, mondatról mondatra, ábráról ábrára saját maga írta és szerkesztette meg, és szóról szóra kellett megtanulnom, hogy előadásom magabiztos, könnyed és sikeres legyen. Első cikkem minden második mondatát precízen kijavította – legnagyobb megdöbbenésemre. Édesapám azt mondta, feltehetően nagyvonalú volt, és valószínűleg a nem javított részek 90%-a is hibás lehetett.

Művelt, rendkívül olvasott ember volt, ugyanakkor játékos és könnyedség is jellemezte. Mindig elkápráztatott, hogy milyen érzéke van a zenéhez és a művészetekhez is, nem beszélve szerelméről, a labdarúgásról. Ő maga is kitűnő labdarúgó volt – fiatal korában édesapja válaszáig elállította, hogy vagy orvos lesz, vagy labdarúgó –, és még 60 évesen is beállt közénk, bizonyítva tehetségét.

A futballból vett példával érzékeltette, hogy mennyire elítéli azokat, akik az egyetemi létet csak önmaguk erkölcsi és anyagi érvényesülésére használják: ezek az emberek az egyetem pályáján fociznak, de saját mezben – mondta. Ő minden körülmények között az egyetem, a klinika, de legfőképp a betegek érdekeit tartotta szem előtt, és ebben nem ismert pardont.

Tudtuk már talán évek óta, hogy hamarosan elmegy, és ezt nagyon nehezen fogadtuk el. Mindent megpróbáltunk, megmozgattunk, hogy minél tovább köztünk legyen. Olyan örökséget hagyott ránk azonban, amely hosszú évekre biztosítja számunkra az erkölcsi és tudományos támaszt. Ígéretet tettünk neki, hogy az általa kitűzött nemes célok eléréséhez a munkát töretlenül folytatjuk.

*Dr. Karádi István*  
egyetemi tanár  
a Semmelweis Egyetem AOK  
III. Belgyógyászati Klinika igazgatója  
az Általános Orvostudományi Kar dékánja



## ELŐZETES

### **Az MBA 2011/5. számának tervezett tartalma:**

*Dr. Ács Bence és mtsai:* Glükokortikoidok iránti rezisztencia: új molekuláris mechanizmusok, új klinikai ismeretek

*Dr. Horváth Péter és mtsai:* D-hormon és CYP24A1-gátlás: Új megközelítés a coloncarcinomák kezelésében.

*Dr. Nemes Orsolya és mtsai:* Hypophysisadenomás betegek gondozásával szerzett tapasztalataink

*Dr. Péter Ferenc:* Megelőzhető-e a Graves'-betegségben szenvedő nők magzatának, újszülöttjének pajzsmirigy-diszfunkciója?

*Dr. Bertalan Rita:* A SHOX gén vizsgálatának klinikai jelentősége

*Bakos Bence és mtsai:* A hyperthyreosisok radiojód-kezelésének hosszú távú hatékonysága

*Dr. Ujhelyi Bernadett és mtsai:* Retrobulbaris irradáció endokrin orbitopathiában

*Dr. Kovács Gábor László és mtsai:* Borrelia burgdorferi és a Riedel-thyreoiditis lehetséges kapcsolata. Esetismertetés és irodalmi áttekintés.

*Dr. Eggenhofer Judit:* Biológiai készítmények a rheumatoid arthritis kezelésében

