

M 55

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

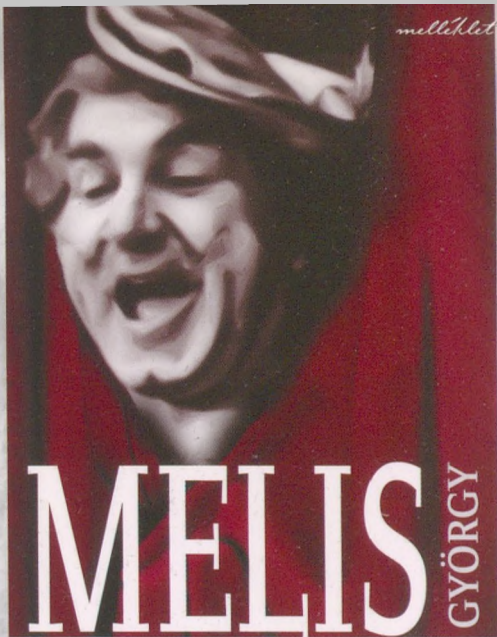
MIBA

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



gyöngyszemek rajta
 ltük Melis György szín-
 ének 60. évfordulóját:
 er 19-én Bizet Carmen
 ak Morales szerepében
 először a közönség a
 lami Operaházban. Az
 kiadónk egy portré-
 Winkler Gábor, a Ba-
 z operák világában c.
 s „operalexikon” szer-
 olvasmányos, minden
 terjedő életrajzi köny-
 össze a művésztől sze-
 zélgetésekből, korabeli
 , újságcikkekből, illet-
 nényekből. Az életmű
 sét a művész rendelkez-
 csátott közel 120 képe
 A könyvet névmuta-
 t a művész operaházi
 , lemezfelvételeinek,
 inek és a Magyar Rá-
 a készített felvételeinek
 istái teszik teljessé.

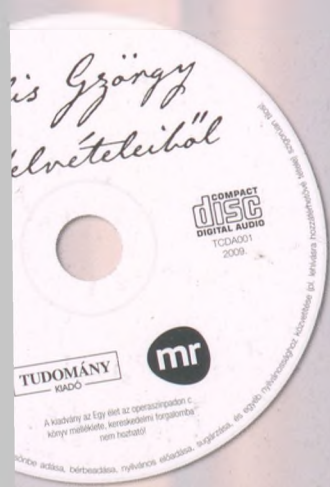


melléklet is meg

MELIS GYÖRGY

*Egy élet az operaszínpadon
 Portré Melis Györgyről*

Winkler Gábor



**A könyv CD-melléklettel
 kedvezményes áron
 (3900 Ft + postaköltség)
 megrendelhető közvetlenül a kiadótól!**

**A kiadótól közvetlenül vásárolt példányokhoz
 hagyományos CD-tokot ajándékozunk,
 hogy a melléklet tartalmához méltó módon
 foglalhasson helyet gyűjteményében.**

**Tudomány Kiadó
 (1) 273-2840**

CD melléklet is ké-
 j igazi gyöngyszem az
 számára, hiszen ed-
 i még meg nem jelent
 tartalmaz. Részletek
 fel – egyebek mellett –
 sini, Donizetti, Giorda-
 yallo, Puccini, Planqu-
 ól, Offenbach, Kálmán

www.tudomanykiado.hu

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

SÉMMEIWEIS EGYETEM
Központi Könyvtár

2014 MAJ 2 2.

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNYEK

DR. DÖBRÖSSY LAJOS 3 A DAGANATOS BETEGSÉGEK
EPIDEMIOLÓGIÁJA

DR. DANK MAGDOLNA 9 ÚJ REMÉNY A GYOMORRÁK KEZELÉSÉBEN

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. SZÉKELY HAJNAL 17 ANTACIDÁK ÉS ALGINÁTALAPÚ
KÉSZÍTMÉNYEK AZ ENYHE
REFLUXBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

DR. ASZALÓS ZSUZSA 25 AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA
PSZICHIÁTRIAI VONATKOZÁSAI

DR. ASZALÓS ZSUZSA 32 A PRIMER BILIARIS CIRRHOSIS KÍSÉRŐ
FÁRADTSÁG

DR. NAGY VIKTOR 37 2011: „A HYPERTONIA ÉVE”

ESETISMERTETÉSEK

DR. MIHELLER PÁL 45 MEGTÉVESZTŐ ENDOSZKÓPOS LELET
DR. TULASSAY ZSOLT CROHN-BETEGSÉGBEN

DR. MÜLLNER KATALIN 47 AZ AKUT NEKROTIZÁLÓ OESOPHAGITIS –
DR. REISSMAN PÉTER „FEHÉR OESOPHAGUS” ENDOSZKÓPOS KÉPE,
DR. TÓTH MIKLÓS ÓÉV-BÚCSÚZTATÁS NYOMÁN
DR. TULASSAY ZSOLT

50 AZ ENDOKRIN ÉS ANYAGCSERE-
BETEGSÉGEK GYAKORLATI KÉZIKÖNYVE C.
MUNKÁRÓL

51 OPERASZTÁROK A HARMÓNIA ORVOSKLUB
HANGVERSENYÉN

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 Chátel Rudolf

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Hersényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rácz 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 TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

5775 Ft, közületeknek 7560 Ft Áfával.

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 írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Aszalós Zsuzsa

Neurológus, pszichiáter, PhD, egyetemi docens. 1976-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. 1992-ig a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján dolgozott, azóta a II. Belgyógyászati Klinika neurológus és pszichiáter konziliáriusa. Érdeklődési köre elsősorban a belgyógyászati betegségek neurológiai és pszichiátriai szövődményei és konzekvenciái, valamint az ún. határterületi kórképek.

Dr. Dank Magdolna

Belgyógyász, klinikai onkológus, klinikai farmakológus szakorvos. 1993 óta a SE Radiológiai és Onkoterápiás Klinika Onkológiai Osztályának vezetője. Tudományos érdeklődés: emlőrák prediktív és prognosztikus faktorai, valamint a gyomorrák korszerű kezelésének lehetőségei. PhD alprogram vezető, TDK hallgatók és klinikai onkológus szakorvosjelöltek mentora.

Dr. Döbrössy Lajos

Patológus, epidemiológus. Pályája kezdetén a rosszindulatú daganatok patológiájával foglalkozott az Országos Onkológiai Intézetben és a bufalói Roswell Park Memorial Kutatóintézetben. Részt vállalt a hazai népességszűrés alapjainak lerakásában. Másfél évtizeden át az Egészségügyi Világszervezet Európai Irodája rákkontroll-programjának irányítója volt. Jelenleg az Országos Tisztifőorvosi Hivatal népegészségügyi szaktanácsadója.

Dr. Miheller Pál

1996-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán, majd az egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján kezdett dolgozni. 2001-ben belgyógyászatból, 2003-ban gasztroenterológiából szerzett szakvizsgát. Fő érdeklődési területe a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek, munkája során lehetősége volt a jelenleg elérhető biológiai szerek alkalmazására is. Részt vesz a graduális képzésben és a gasztroenterológiai szakképzésben egyaránt.

Dr. Müllner Katalin

1999-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd 2003-ban PhD-fokozatot szerzett. 2006-tól dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos.

Dr. Nagy Viktor

Az orvosi pályát 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológus szakvizsga megszerzését követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap és a Lege Artis Medicinae szerkesztője.

Dr. Székely Hajnal

Orvosi diplomáját a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemen szerezte. 2004 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Gasztroenterológiai szakvizsgát 2010-ben szerzett.

A DAGANATOS BETEGSÉGEK EPIDEMIOLÓGIÁJA

Dr. Döbrössy Lajos

Országos Tisztifőorvosi Hivatal, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A referátum ismerteti az epidemiológia meghatározását, és ágazatai közül a daganatos betegségek leíró epidemiológiára összpontosít. Meghatározza a kockázati tényezők fogalmát, és az azokról alkotott fogalmaink változását az évtizedek folyamán, amelynek során az életmódtól függő tényezők váltak hangsúlyossá. Bemutatja a daganatos betegségek epidemiológiájában használatos indikátorokat és a betegségek gyakoriságát meghatározó tényezőket. Jellemzi a népesség egészségi állapotát, és számba veszi a daganatos betegségek várható jövőbeli alakulását. Megállapítja, hogy a daganatok által okozott betegségteherrel együtt kell élnünk a XXI. században is.

Kulcsszavak: daganatos betegségek, leíró epidemiológia, indikátorok, kockázati tényezők

Döbrössy L: EPIDEMIOLOGY OF CANCER

SUMMARY: The review of cancer epidemiology focuses on the descriptive epidemiology. It presents the concept of „risk factors”, and the changes in their perception over time while the emphasis has been put on lifestyle-related risk factors. It lists the indicators widely used in epidemiology, and the factors having influence on the occurrence of these diseases. It briefly describes the health status of the population, and considers what the future is going to bring in relation to the cancer burden. It arrives to the conclusion that most likely we have to live with this group of diseases in the 21 century, too.

Key words: cancer, descriptive epidemiology, indicators, risk factors

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 3–7.

Az epidemiológia a betegségek helyzetének felmérésére, az elért eredmények, és a kívánt jövő irányába történő elmozdulás, vagy éppen a lemaradás mérésére szolgáló eszköz.

Az epidemiológia (görög, „epi” = között és „demos” = nép) a népesség egészségi állapotát, azaz a betegségek előfordulását, elterjedését, a betegségek által okozott halálozást, az egészséget veszélyeztető és a betegségek kialakulását befolyásoló kockázati tényezőket, valamint a betegségek megelőzésének lehetőségeit vizsgálja. Következtetéseit egyedi megfigyelések sokaságára alapozza, de csak közösségekre vonatkoztatja.

Az epidemiológiának három ágazata van:^{1,18}

- *leíró epidemiológia:* a lakosságot sújtó betegségteher mértékének a leírása a statisztika módszereivel;
- *analitikai epidemiológia:* a tanulmányozott lakosságcsoportokban a számokkal kifejezett epidemiológiai jellemzők lakóhelyük, foglalkozásuk, társadalmi és etnikai hovatartozásuk, különösen életmódjuk szerint a világ vagy akár egyazon ország különböző földrajzi pontjain különbözőek lehetnek, és az évek során változhatnak. A „környezeti” tényezők összefüggést mutatnak a daganatkeletkezés valószínűségével, ezért a kockázat mértékére irányítják a figyelmet. A leíró epi-

demológiai adatok a lehetséges daganatokozó „kockázati tényezők” szerepére nézve valószínűségeken alapuló feltételezésekhez, etiológiai hipotézisekhez vezethetnek. Ezek további elemzését végzi az analitikai epidemiológia.

- *intervenció epidemiológia:* ha a feltételezett ok-okozati összefüggés igazolódik, az epidemiológia egy további ága, az úgynevezett kísérleti vagy intervenció epidemiológia ajánlkozik arra, hogy eljárásokat dolgozzon ki az igazolt oki tényező hatásának megelőzésére és vizsgálja azok hatásosságát.

A közlemény a leíró epidemiológia ismertetésére szorítkozik.

Kockázati tényezők

A daganatok lehetséges okait csak hiányosan ismerjük. Ismerünk azonban számos olyan tényezőt, amelyek – epidemiológiai bizonyítékok alapján – önmagukban, vagy más tényezőkkel együtt hatva jelentősen megnövelik egy adott daganat keletkezésének valószínűségét. Ezeket a betegség kialakulásában szereplő tényezőket nevezzük kockázati tényezőknek vagy rizikófaktoroknak.¹² A megbetegedés valószínűségét, azaz kockázatát számszerűsítve a relatív kockázattal (RR) jellemzik, ami az adott kockázati tényező hatá-

sának kitett („expozíció”) személyek megbetegedésének (vagy halálának) valószínűségét jelenti, osztva a kockázatnak ki nem tett személyekben észlelt megbetegedés (vagy halál) valószínűségével.

A kockázati tényezők szerepéről vallott felfogásunk jelentős változáson ment át az utóbbi évtizedekben. Az Egészségügyi Világszervezet egy munkacsoportja¹⁹ először 1964-ben nyilvánította ki azt, hogy a leggyakrabban előforduló daganatok külső, környezeti daganatokozó tényezők (fizikai, azaz levegő-, víz-, talajszennyeződés, ételmiszer-adalékanyagok, munkahelyi és ipari ártalmak stb.) szerepére vezethetők vissza, ezért potenciálisan megelőzhetők. Mai tudásunk szerint – amint azt *Doll és Peto*⁴ 1981-ben összefoglalták – a daganatok túlnyomó többségét, mintegy 90%-át, ilyen „külső”, tehát kivédhető, elhárítható, azaz megelőzhető tényezők okozzák. Mára a „személyes környezet”, azaz az életmód szerepe vált hangsúlyozottá.

Indikátorok

A betegségek előfordulásának, lefolyásának, valamint a betegségek által okozott halálozás gyakoriságának jellemzésére az epidemiológia mérhető mutatószámokat, ún. indikátorokat alkalmaz.¹⁶ Ezek:

- **morbiditás:** (incidencia, gyakoriság) egy adott népességben, egy meghatározott időtartam, általában egy naptári év alatt kórismézett új daganatos megbetegedések 100 000 lakosra számítva;
- **fatalitás vagy letalitás:** a klinikai gyakorlatban használt mutatószám, amely azt fejezi ki, hogy egy adott betegségben milyen gyakori az elhalálozás (nem tévesztendő össze a mortalitás fogalmával);
- **mortalitás:** a daganatos betegség miatt bekövetkezett halálozások 100 000 lakosra számított gyakorisága egy naptári év alatt.
- **elvesztett potenciális életek (PYLL):** a halálozásból származó társadalmi veszteséget méri; azaz az életeket, amelyet a korán elhaltak nem értek meg, de potenciálisan megérhettek volna. Az elvesztett életeket a statisztikai átlagéletkorhoz (általában 70 év) mérik.
- **túlélés:** a diagnózis felállítása és a beteg elhalálozása között eltelt idő hosszával, években mérik; általában a kezelés eredményességének mérésére alkalmazzák.
- **prevalencia:** az adott népességben „túlélők”, számát fejezi ki; a rákbetegeket, akiknél korábban rákot diagnosztizáltak, kezelésben részesültek, ám egy adott időben még életben vannak, követezt, utókezelést vagy gondozást igényelnek.
- **gyógyulás:** három dimenzióját különböztetik meg, úgymint
 - **statisztikai gyógyulás:** a betegek egy túlélő csoportjának a túlélési görbéje mintegy 25-30 éves követési idő után párhuzamossá válik

egy másik, életkor és nem szerint összemérhető átlagnépesség túlélési görbéjével.

- **klinikai gyógyulás:** egy adott típusú daganat miatt kezelt betegek egy csoportját követve azok nemüknek és életkoruknak megfelelő életkilátása nem különbözik a normális népességétől.
- **személyes gyógyulás** akkor jelenthető ki, ha egy adott, korábban rák miatt kezelt személy további élete során mindvégig tünetmentes marad, és bizonyíthatóan más, a korábbi daganattól független ok miatt hal meg a korábbi daganatra utaló minden jel nélkül.

Standardizálás

Történhet életkor és szex szerinti: a nemzetközi tendenciák összehasonlíthatósága érdekében az abszolút számokat (nyers, vagy „crude” értékek) „közös nevezőre”, kell hozni.¹ A kormegoszlásbeli különbségek kiküszöbölésére a tanulmányozott lakosság különböző – általában 5 éves – korcsoportjait azonos arányban tartalmazó ún. korszpecifikus („age specific”) morbiditási vagy mortalitási viszonyszámokat használnak.

Egy adott népesség egészségi állapotának jellemzésére az összes daganatos betegség gyakoriságát és a betegség okozta halálozást egyetlen viszonyszámba sűrítik. Szakmai elemzések céljára ennek további bontása szükséges, így minden anatómiai helyre külön-külön számított szervspecifikus („site-specific”) morbiditási és mortalitási adatokat használnak (például tüdőrák-morbiditás vagy emlőrák-mortalitás stb.).

Adatforrások

Legáltalánosabban az ún. vitális statisztikai adatszolgáltatás rendszerének (KSH) köszönhetően mindenütt elérhető mortalitási adatokat használnak,¹⁰ amelynek forrása a halottkém által kiállított halottvizsgálati bizonyítvány. Az adatok minősége olyan, mint amilyen a halottkémlés gyakorlatának a minősége. A daganatkezelés kockázatának megítélésére és epidemiológiai következtetések levonására legalkalmasabb mutató a morbiditás, mert azt, ellentétben a mortalitással, sem a daganat biológiája, sem az alkalmazott kezelés nem befolyásolja. A megbetegedési adatok egyedüli forrása a népességalapú területi ráknylvántartás rendszere. Magyarországon 2000 januárjától korszerű országos területi népességalapú ráknylvántartás, a Nemzeti Rákregiszter működik.^{14,15}

Az osztályozás egységesítése

A nemzetközi összehasonlíthatóság megköveteli az azonos szóhasználatot, azaz a daganatok meghatározásának, nomenklatúrájának, osztályozásának és

stádiumbeosztásának egységesítését. Ezt a célt szolgálják az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által közölt „A Daganatos Betegségek Nemzetközi Osztályozása” az úgynevezett ICO-O vagy BNO,¹⁶ a Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC) „Daganatok Szövetségi Osztályozása” (IHCT) című sorozatkiadványa⁷ és az ugyancsak a UICC kiadványa, a daganatok TNM osztályozása,¹⁷ vagy a kórszövetségi osztályozásban használt SNOMED.³

A daganatok gyakoriságát befolyásoló tényezők

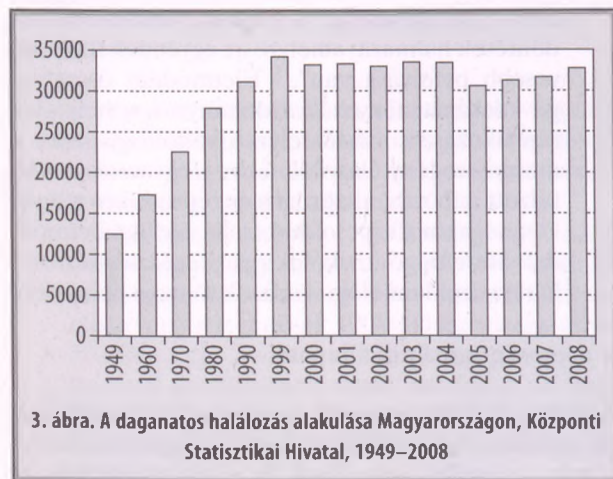
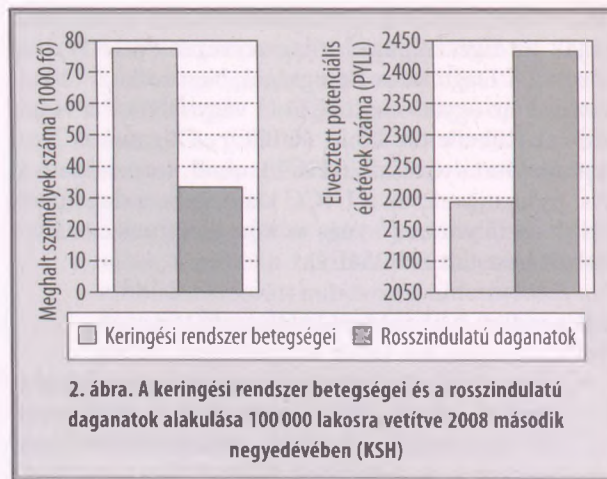
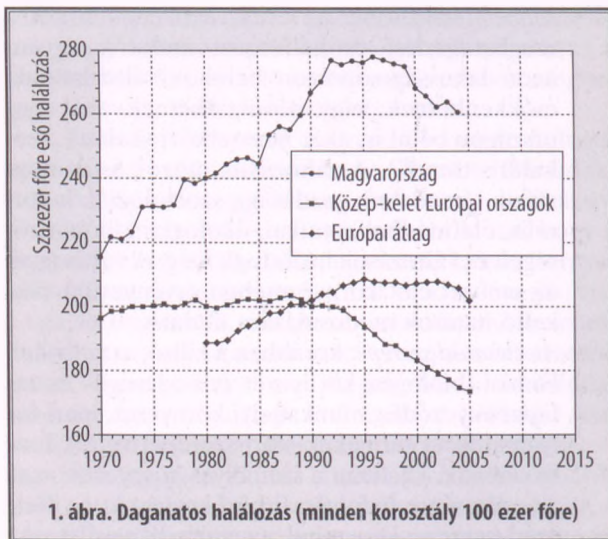
- **Életkor:** előrehaladásával a daganatok mind gyakoribbá válnak; ezt a szervezetet az évek során ért daganatkeltő hatások összegződésével magyarázzák. A daganatok előfordulása a gyermekkorban kivételesen mondható, a 30. életév alatt ritka, gyakorisága a korrallal nő. Az egyes felnőttkori daganatok életkor szerinti előfordulását szemléltető „korgörbéje” jellegzetes: a harmadik évtizedtől kezdődően eltérő meredekséggel emelkedő egyenes, amely az egyes daganatokra jellemző korban tetőzik. Hasonlóak a daganatok által okozta halálozás kormegoszlását ábrázoló görbék is.
- **Nemek közötti különbségek:** a legtöbb daganatféleség – természetesen az emlőrákot és a női nemi szervek rákjait kivéve – valamivel nagyobb számban fordul elő férfiakban, mint nőkben. Ez az arány az epehólyag és epeútak daganatai, a pajzsmirigy- és a bőr melanómája esetében fordított. A nemek közötti előfordulási arány közel azonos a vastagbél felszálló ágának rákjánál, de a szigmarák már férfituólsúlyt mutat. Számos más daganat esetében is a férfiak túlsúlya kifejezett. A nemek közötti különbségek biológiai magyarázatára csak feltételezések vannak.
- **Társadalmi-gazdasági gradiens:** összefüggés áll fenn az egyes emberek társadalmi-gazdasági hovatartozása, jövedelme, iskolázottsága, lakásvi-szonyai és az egészségtudatossága, egészségi állapota, közelebbről az egyes daganatok előfor-dulásának gyakorisága között.
- **A hely szerepe:** geográfiai epidemiológiának nevezik a leíró epidemiológiának azt az ágát, amely a daganatok előfordulásának jellegzetességeit a daganatok földrajzi megoszlása, azaz a daganatos betegek állandó lakóhelye szerinti megoszlás alapján vizsgálja. Az összehasonlítás „egysége” lehet földrészek, országok, de lehetnek ugyan-azon országban belüli megyék vagy akár városok, községek is. Egyes daganatfajták halmozó-dása egy körülírt területen a külső, környezeti daganatkeltő vagy daganatkeletkezést elősegítő kockázati tényezőkre irányíthatják a figyelmet, és így az etiológiai kutatásokhoz adhatnak ér-tékes támpontot; ezeket migrációs vizsgálatok-nak nevezik.

- **Időbeli változások:** az évek, évtizedek során a megbetegedési és halálozási mutatók ugyan-azon lakosságcsoporton belül is változhatnak, csökkenhetnek vagy növekedhetnek akár egy országon belül is, akár nemzetközi skálán („sze-kuláris trend”). A változások mögött is demog-ráfiai, társadalmi, gazdasági, szociológiai, kultu-rális, életmódbeli, etnikai, ökológiai különböz-ségek és változások húzódnak meg. A változások az emberi élet környezetében érvényesülő rák-keltő hatások módosulására utalnak.
- **Az életmód szerepe:** korábban a külső, azaz fizikai, kémiai, biológiai környezet (víz-, levegő- és ta-lajszennyeződés, munkahelyi környezet, ipari fo-lyamatok és termékek stb.) szerepét vélték fon-tosabbnak. Újabban a személyes környezet, azaz az egészségre befolyással bíró szokások, az élet-mód szerepe kap mind nagyobb hangsúlyt. Az életmód – a betegségekkeletkezés összefüggésé-ben – „az egészségre befolyással lévő személyes döntések halmaza, amelyre az egyénnek több-ke-vesebb befolyása van”.¹³ Életmóddal összefü-gő kockázati tényezők a dohányzás, a helytelen táplálkozás, a mértéktelen alkoholfogyasztás, a mozgásszegény életvitel, a drogfogyasztás, az el-túlzott napozás, a szexuális és reprodukciós tev-kenységekhez kapcsolódó szokások. Az életmód-dal összefüggő rizikófaktorok egészségkárosító hatását epidemiológiai adatok tömege bizonyítja.

A népesség egészségi állapota

A WHO becslése szerint¹¹ a világon évente mintegy 50 millió haláleset következik be. A daganatos beteg-ségek – a fertőző betegségek és a szív- és érrendszer betegségei mögött – a harmadik helyen állnak: 2008-ban a mintegy 13 millió újonnan diagnosztizált eset-ből 7,6 millió daganatos beteg halt meg. A daganatok megoszlása számottevően különbözik a fejlődő orszá-gok és a fejlett országok között.

A magyar népesség egészségi állapota kiemelke-dően rossz.^{2,9,20} A daganatos halálozás jóval nagyobb az európai átlagnál, de jelentősen meghaladja a kö-zép-kelet európai (korábbi szocialista) országok át-lagát is (1. ábra), és a világ mintegy 50, rendszeren adatot szolgáltató országa mezőnyében a „rang-lista” élére került. Jóllehet a daganatos halálozás a szív- és érbetegségek okozta halálozás miatt a máso-dik helyen áll minden negyedik halálesetet okozva, az elvesztett potenciális életek számát tekintve a da-ganatos halálozás az élre kerül, mert fiatalabb kor-osztályokból szedi áldozatait (2. ábra). A KSH által regisztrált daganatos halálesetek száma (3. ábra) az ezredfordulón az 1948-ban regisztráltak háromszoro-sa volt, 1999-ben „tetőzött”. A tüdőrák – vezető ha-lálok – okozta halálozás mára mintegy tízszeresére emelkedett. Nagymértékben emelkedett a vastagbél-rák, emlőrák és prosztaták miatti halálozás; mint-



egy hatszorosára a szájüregi rákok, mintegy húszsorosára az elsődleges májrák és a hasnyálmirigyrák miatt bekövetkezett halálozás. A morbiditási adatokat a Nemzeti Rákregiszter, a mortalitási adatokat a KSH évenkénti kiadványai közlik.

A daganatos betegségek várható alakulása: mit várhatunk a jövőtől?

A rákellenes küzdelem eredményességének mértékül szolgáló, 100 000 lakosra számított halálozás évtizedek óta töretlenül, bár némileg lassuló ütemben emelkedik. Ezzel a mércével mérve az utóbbi évtizedek minden rákellenes erőfeszítése kétes értékűnek bizonyult: a rákellenes küzdelem – kudarc.

Sokak szerint csak a használt mutató, az összes daganatos halálozást egy kalap alá vevő, korra standardizált mortalitási ráta alkalmatlansága kelti a kudarc látszatát. S valóban, ha az egyes anatómiai helyek halálozását külön-külön vizsgáljuk, csak a tüdőrák halálozása emelkedik meredeken, a többi daganaté csak kisebb-nagyobb mértékben, vagy éppen éveken át egy

szinten marad, vagy csökken.⁸ Még több bizakodásra ad okot, ha az egyes daganatok által okozott halálozás alakulását – születési halmazokat képezve – korcsoportokra bontva vizsgáljuk.⁵ Ekkor kiderül, hogy a daganatos halálozás csak az idősebb korosztályokban emelkedik, a fiatalabb korcsoportokban viszont stagnál vagy éppen csökken.

Az elmúlt évtizedek megbetegedési és halálozási tendenciáinak közvetlen kivetítése az elkövetkezendő évek-re-évtizedekre a daganatos morbiditás és mortalitás további növekedését ígéri. A növekedés nem kis részben demográfiai okokból, azaz a népesség növekedése mellett a várható élettartam előre jelzett kitolódása és a lakosság elöregedése miatt következik be. A daganatos betegségek viszonylagos fontosságát tovább fogja növelni a más betegségek, így a ma vezető helyen álló szív- és érbetegségek terén várható további javulás és a fertőző betegségek fokozatos háttérbe szorulása a fejlődő országokban is. A feltételezés természetesen csak akkor állhat meg, ha a daganatkezelés kockázatát növelő és daganatokozó tényezők szerepét is változatlanok tételezzük fel.

Kérdés: jóslhatunk-e sikert az ismert kockázati tényezőket az életünkben kiiktatni igyekvő megelőzési törekvéseknek? Elméletileg, mint korábban láttuk, a daganatok nagy többségének előidézésében szerepet játszó külső, környezeti – akár fizikai-kémiai, akár életmóddal összefüggő – tényezők döntő többsége elkerülhető, a daganatok nagy többsége tehát megelőzhető, ezért a rák ellen – hosszú távon – a prevenció a legígéretesebb stratégia. Valóban az-e? Az Egészségügyi Világszervezet lyoni Nemzetközi Rák-kutatási Ügynöksége (IARC) tudományosan megalapozott tények elemzésén alapuló becsléseket végzett arra, hogy preventív intézkedésekkel – teoretikusan legalábbis – milyen mértékben lehetne megelőzni az egyes daganatok előfordulását és a halálozást.¹⁸ Arra a következtetésre jutottak, hogy

- a dohányzás teljes eliminálása útján a tüdőrákok 60–90%-át, a hólyagrákok 30–70%-át, a hasnyálmirigyrákok 30%-át;

- a dohányzás kiiktatása és az alkoholfogyasztás csökkentése útján a szájüregi rákok 60–80%-át, a nyelöcsőrakok 75%-át, a gégerakok 85%-át;
- alacsony zsírtartalmú, állati fehérjékben szegény, növényi rostokban és vitaminokban gazdag étrend alkalmazásával a vastagbélrákok mintegy 35%-át;
- a túlzott napozás elkerülése útján a bőr melanómáinak mintegy 40%-át;
- barrier-fogamzásgátlók használatával, a HPV-vakcinációval és a szexuális úton terjedő fertőzések mérséklésével a méhnyakrákok mintegy 50%-át;
- az elhízás elkerülésével a méhtestrák 25%-át, a menopauza utáni hormonpótló kezelés mellőzésével további 40%-át.
- bizonyos munkahelyi, ipari ártalmak kiiktatásával a tüdőrák további 10%-át; lehetne megelőzni.

Az intervenció és a remélt hatás közötti időintervallum – daganatbiológiai okokból – csüggesztően hosszú, akár 10-15-20 év is lehet („time lag”).

A szervezett szűrésben rejlő lehetőségek kihasználásával – középtávon – a halálozás tovább mérsékelhető:

- a sejtvizsgálatot alkalmazó méhnyakszűrés 25–65 év között 3 évenként ismételve 90%-kal,
- az 50 év fölötti nők kétévenkénti mammográfias vizsgálata 35–40%-kal csökkentheti az emlőrákok számát;
- az 50 év feletti férfiak és nők széketbeli rejtett vér immunológiai kimutatásán alapuló szűrővizsgálata, majd az ezt követő kolonoszkópos vizsgálat mintegy 25–30%-kal lenne képes csökkenteni a vastagbélrákból eredő halálozást.

A klinikai diagnosztikában és terápiában adódhatnak olyan fejlemények, amelyek a morbiditás és a mortalitás közötti „ollót” szélesebbre nyitják, azaz a gyógyulási arányszámokat javítják.

Az alap kutatások számottevően hozzájárulhatnak a betegségek genetikai hátterének, a daganatok keletkezést kiváltó okok és az azt elősegítő tényezők, valamint a daganatok keletkezési mechanizmusának, a daganatgátló gyógyszerek hatásmódjának jobb megismeréséhez, de „áttörés” a legközelebbi jövőben nem várható.

Úgy tűnik tehát, hogy a rosszindulatú daganatos betegségekkel, az okozott egészségügyi, gazdasági, társadalmi és emberi problémákkal még a XXI. században is együtt kell élnünk.

Irodalom

1. **Alderson M:** An Introduction to Epidemiology. Macmillan Press, London, 1983.
2. **Ádány R** (szerk.): A magyar lakosság egészségi állapota az ezredfordulón. Medicina, Budapest, 2003.
3. **Cote RA:** Systematized nomenclature of medicine. Skokie, IL. College of American Pathologists, 1977.
4. **Doll R, Peto R:** The causes of cancer. J Natl Cancer Inst 1981; **66:** 1191-1308.
5. **Doll R:** Are we winning the fight against cancer? An epidemiological assesment. Eur J Cancer 1990; **26:** 500-508.
6. **Döbrössy L:** A daganatok epidemiológiája. A daganatos betegségek helyzete és várható alakulása. In: Kopper L, Jeney A: Onkológia. A géntől a betegágyig. Medicina, Budapest, 2002; 115-137.
7. International Histological Classification of Tumours. World Health Organization, Geneva 1967.
8. **Józan P:** Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? Orv Hetil 2003; **144:** 451-460.
9. **Józan P:** Rákepidemiológiai viszonyok Magyarországon. Magyar Tudomány 2005; **25:** 931-945.
10. **Központi Statisztikai Hivatal:** Demográfiai Évkönyv. KSH, Budapest, 2008.
11. **La Vecchia, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F:** Cancer mortality in Europe, 2000-2004., and an overview of trends since 1975. Ann Oncol 2010; **21:** 1323-1360.
12. **Last JM:** A Dictionary of Epidemiology. 2nd ed. Oxford University Press, New York, Oxford, Toronto, 1988.
13. **Lelond M:** A new perspective on the health of Canadians. A working document. Information Canada. 1974.
14. **Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Storm H** (eds): Cancer incidence in five continents Vol. I-VIII. IARC BancerBase. No 7. Lyon, 2005.
15. **Parkin DM:** The evolution of the population-based cancer registry. Nature Reviews/Cancer 2006; **6:** 603-612.
16. **Percy C, van Holten, Muir C** (eds): International Classification of Diseases for Oncology. (ICD-0) 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1990.
17. **Sobin LH, Wittekind Ch:** A rosszindulatú daganatok TNM klasszifikációja. Panem KFT, Budapest, 2004.
18. Tomatis L. (ed): Cancer: causes, occurrence and control. WHO. International Agency for Research on Cancer. Sci. Publ. No. 100. IARC, Lyon, 1990.
19. **World Health Organization:** Prevention of Cancer. WHO Technical Report Series. No 276. 1964.
20. **World Health Organization:** World Health Statistics. 2010. WHO, Geneva, 2002.

Levelezési cím: Dr. Döbrössy Lajos
Országos Tisztifőorvosi Hivatal
1097 Budapest, Gyáli út 2-6.
E-mail: dobrossy.lajos@oth.antsz.hu

HER2-pozitív metasztatikus gyomor- és gastroesophagealis junctionó adenocarcinomájában

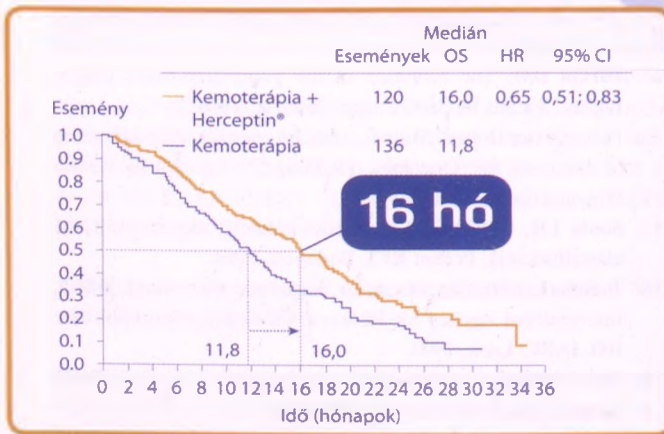
Roche

ÚJ
INDIKÁCIÓ!



bizalom

Medián ösztülés az előrehaladott gyomorrákos betegeknl (IHC3+ vagy IHC2+/FISH+)



Kiemelkedő túlélési előny a Herceptin hozzáadásával

A Herceptin® kezelés azoknál a betegeknl volt a legelőnyösebb a túlélés szempontjából, akik tumora IHC3+ vagy IHC2+/FISH+ volt (exploratív elemzés)¹

A Herceptin® rövidített alkalmazási előírása

Hatóanyag: trastuzumab (humánizált IgG1 monoclonális antitest) **Terápiás javallatok:** Metasztatikus emlőcanceromban a) monoterápia formájában legalább két kemoterápiás kezelést követően b) kombinálva paclitaxellel vagy c) docetaxellel első vonalbeli kezelésként d) kombinálva egy aromatáz inhibitorral hormonreceptor pozitív, posztmenopauzas betegek kezelésére. Korai emlőcanceromban műtétet, kemoterápiát és radioterápiát követően. Metasztatikus gyomor- vagy gastroesophagealis junctionó adenocarcinomban: kapcitabinnal/5-fluorouracillal és cisplattinnel kombinálva, akik korábban még nem kaptak daganatellenes kezelést metasztatikus betegségükre. A Herceptin® csak olyan betegeknek adható, akiknél a tumor fokozott HER2 expressziót vagy HER2 gén amplifikációt mutat. **Adagolás és alkalmazás módja:** A Herceptin® intravénás infúzió formájában adandó. Metasztatikus emlőcanceroma - hetente történő adagolás: teljes adag 4 mg/ttkg, fenntartó, heti adag 2 mg/ttkg. - 3 hetente történő adagolás: teljes adag 8 mg/ttkg, fenntartó, 3 heti adag 6 mg/ttkg. A Herceptin® a betegség progresszájáig adandó. Korai emlőcanceroma - 3 hetente történő adagolás: kemo-terápiát követően, teljes adag 8 mg/ttkg, fenntartó, 3 heti adag 6 mg/ttkg. Korai emlőcanceroma - hetente történő adagolás: 4 ciklus antraciklin és ciklofoszfamid (AC) kombinációs kezelést követően paclitaxellel kombinálva, teljes adag 4 mg/ttkg, fenntartó, heti adag 2 mg/ttkg. Korai emlőcanceroma esetén a Herceptin® egy évig vagy a betegség kújulása ig adandó. Metasztatikus gyomor és gastroesophagealis junctionó adenocarcinoma - 3 hetente történő adagolás: teljes

adag 8 mg/ttkg, fenntartó, 3 heti adag 6 mg/ttkg. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni allergiával szembeni ismert túlérzékenység. Súlyos nyugalmi dyspné. Nemkívánatos hatások, mellékhatások, asthenia, perifériás ödéma, pyrexia, emelgés, hányás, hasmenés, aritmiák, paroszehisia, szomfajalom, izületi fájdalom, neutropenia. **Kiadhatóság:** Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3. §-ának g) pontja szerinti rendelintézet, járóbeteg szakellátást vagy fekvőbeteg szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer [L1]. **TB támogatás:** Az E. Alapból a 959. A. L. HBCs-k szerint finanszírozott. **Fogyasztói ár:** Herceptin 150 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (1x): 170 706 Ft**. **Forgalomban hozatali engedély száma:** EU/1/00/145/001 * Magyar Közlöny 187. szám, 2007. december 28. 62/2007/EU M. rendelet, 1.2 §. ** www.oep.hu

Kérjük olvasza el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását! (EMA, 2010.10.26.)
Referencia: 1. Bang et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376:687-97.

HER2-0117-01

További információ: Roche (Magyarország) Kft.,
2040 Budaörs, Edison u. 1., Tel: 23-446-800, Fax: 23-446-860,
E-mail: info@roche.hu, www.roche.hu



Herceptin®
trastuzumab
Precision • Power • Promise

ÚJ REMÉNY A GYOMORRÁK KEZELÉSÉBEN

Dr. Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Budapest, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *Annak ellenére, hogy a gyomorrák incidenciája csökken, még mindig világszerte a második helyen áll a daganat okozta halálozásban. Az elmúlt két évtizedben a sebészi ellátást, a kemoterápiás kezeléseket és a sugárkezelést magában foglaló multidiszciplináris megközelítéssel ugyan javult a betegek prognózisa, de a túlélési adatok még mindig nagyon szerények. A gyomorrákos betegek 84%-a előrehaladott stádiumú, akiknek a medián túlélése a különböző kemoterápiás rezsimekkel is csak 10-11 hónap, ezért további javulást csak a célzott terápiai szerektől várhatunk. A HER2 kulcsfontosságú bizonyos gyomorráktípusok kialakulásában. A HER2 fokozott expressziója gyomorrákban 15–25% körül van, mely úgy tűnik, hogy rosszabb prognózissal és agresszívabb lefolyással jár. A trastuzumab egy HER2-ellenes monoklonális ellenanyag, mely daganatellenes aktivitással rendelkezik a HER2-pozitív metasztatikus gyomorrák ellen. Ahhoz, hogy kiválaszthassuk a HER2-pozitív gyomorrákos betegek alcsoportját, a gyomorrákminták HER2-tesztelése szükséges. Ezen feladat sikeres végrehajtásához a gastroenterológus, sebész, patológus és onkológus összehangolt együttműködése elengedhetetlen.*

Kulcsszavak: *gyomorrák, prognózis, kemoterápia, HER2, trastuzumab*

Dank M: NEW HOPE IN THE TREATMENT OF GASTRIC CANCER

SUMMARY: *Despite the gastric cancer incidence is decreasing, this disease is still the second cause of cancer-related death worldwide. In last two decades the multidisciplinary approaches involving surgery, chemotherapy and radiation therapy could improve patients' prognosis but the survival data are still very modest. Approximately 84% of patients with gastric cancer will have advanced disease and median survival of these patients with different chemotherapy combinations is only 10-11 months. Further improvements are expected from the addition of new targeted agents. HER2 is well recognized as a key in the development of certain types of gastric cancer. HER2-overexpression in gastric cancer is around 15–25% which appears to be associated with poorer prognosis, more aggressive disease. Trastuzumab is an anti-HER2 monoclonal antibody, has been shown to exhibit antitumor activity against HER2-positive metastatic gastric cancer. To select this gastric cancer subgroup, HER2 testing of biopsy samples requires. For the successful accomplishment of this task is important that the gastroenterologists, the surgeons, the pathologists and the oncologists should work closely together.*

Key words: *gastric cancer, prognosis, chemotherapy, HER2, trastuzumab*

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 9–14.

A gyomorrákos betegek túlélése sokkal rosszabb, mint a legtöbb szolid tumorban szenvedő beteg esetében, hiszen a vastagbélrákos és emlőrákos betegek jelentős túlélés-növekedése az utóbbi évtizedben gyomorrák esetében nem történt meg. A gyomorrák egyetlen potenciálisan kuratív kezelése a daganat teljes műtéti eltávolítása. Amiatt azonban, hogy a gyomorrák korai stádiumban gyakran tünetmentes, az esetek 30%-át helyileg előrehaladott, további 30%-át pedig metasztatikus stádiumban ismerjük fel, ahol a reszekció már nem lehetséges. Ráadásul a reszekált esetekben is nagyon nagy, közel 60%-os a kiújulás aránya. Összességében elmondható, hogy a gyomorrákos betegek 84%-a már a diagnózis pillanatában, vagy a reszekció után előrehaladott stádiumban van.¹⁵ Míg a disztális lokalizációjú gyomorrákok incidenciája fokozatosan csökken, a proximális tumo-

rok, úgymint a cardiából vagy a gastroesophagealis junkcióból kiinduló daganatok száma egyre nagyobb. A késői felismerés, a gyomorrák relatív kemorezisztenciája, a gyakori kísérőbetegségek, és az ebből adódó rossz általános állapot mind-mind felelősek a rossz túlélési adatokért.¹³ A proximális gyomortumrok általánosságban véve korábban előrehaladott stádiumban, agresszívebb hisztológiájúak, így az átlagosnál is rosszabb prognózisúak. A gyomorrák világszerte a daganat okozta halálozás második leggyakoribb oka a tüdőrák után.⁶ Az összes daganatos halálozás 12%-áért felelős.

A lokalizált operábilis gyomorrák kezelése

I–III. stádiumú, jó általános állapotú betegek esetében műtétet végzünk. Cél az R0 reszekció, disztális

szubtotális vagy totális gastrectomia legalább 5 cm-es, makroszkóposan tumormentes széllel, D2 disszekcióval (kiterjesztett lymphadenectomia), de minimum 15 nyirokcsomó eltávolításával.

Perioperatív kemoterápia

Az operábilis gyomorrákos betegek túlélése a multimodális kezelés bevezetésével sokat javult, a hármas kemoterápiás kombinációval (ECF: epirubicin, cisplatin és 5-fluorouracil ([5FU]) végzett perioperatív kezeléssel az 5 éves túlélés 36%-os, míg a csak sebészi ellátásban részesült betegeknél ez az arány csak 23%-os (kockázati hányados [HR]: 0,75; 95%-os megbízhatósági tartomány [CI]: 0,60–0,93, $p=0,009$). A neoadjuváns kezelést kapott betegeknél nagyobb a kuratív reszekció (R0) aránya is (79% vs. 70%).² Ezen perioperatív terápiás megközelítés széles körben elterjedt Európában, és gyakran az 5FU-t terápiás egyenértékűsége és orális adagolása miatt capecitabinnal helyettesítik.

Adjuváns kemoradioterápia

Az Intergroup 0116 vizsgálatban, melyben az 5FU és leucovorin öt ciklusa a sugárkezelés előtt, alatt és után adva, 5 hetes, 45 Gy radioterápia mellett, az 5 éves túlélés a kemoradioterápiában részesülteknél körülbelül 15%-kal növekedett. Míg a kombinált kezelés a lokális relapszus csökkentésében jelentős volt, addig a távoli áttételek kivédésében kevésbé volt hatékony.⁹ A protokoll inkább az USA-ban elfogadott, Európában számos kritika érte a nem megfelelő számú nyirokcsomó eltávolítása miatt. A betegek több mint felénél (54%) D0 disszekció történt, de kevesebb mint 7 nyirokcsomót távolítottak el. Mindössze a betegek 10%-ában történt meg az ideálisnak mondható D2 disszekció.

Adjuváns kemoterápia

A metaanalízisek azt mutatják, hogy az adjuváns kemoterápiával elért túlélési előny nagyobb az ázsiaiakban, mint a fehérekben. Japán szerzők S-1-gyel (orális fluoropirimidin-származékkal) végzett vizsgálatában a csak sebészi ellátásban részesült betegekhez viszonyítva az adjuváns S-1 kezeléssel szignifikáns túlélési előnyt biztosított (3 éves túlélés 80,1%-os volt az S-1 karon, 70,1%-os a csak sebészileg ellátottak csoportjában, $p=0,002$). Az ázsiai betegek számára a D2 disszekciót követően az S-1 kezelés standardnak tekinthető, de Európában nem alkalmazzák.¹⁸

Inoperábilis gyomorrák kezelése

A jelenlegi kezelés: kemoterápia

Az előrehaladott gyomorrák kezelése mai napig komoly kihívást jelent. Míg az optimális sebészi meg-

oldás mellett a korai, II. stádiumú gyomorrákos betegek öt éves túlélése 30–50%, mindez a metasztatikus folyamatban szenvedő betegek esetében csupán 4%. Az 1990-es években két tanulmány mutatta meg, hogy a legjobb támogató kezeléshez (BSC: best supportive care) képest a kemoterápia 4–6 hónappal hosszabbítja meg az előrehaladott, inoperábilis gyomorrákos betegek életét.^{10,14}

További előrelépésnek számított a kombinált kemoterápia alkalmazása, mely hatékonyabbnak bizonyult, mint a monoterápia, de további túlélésnövekedést a kombinációs szerek egymással történő cserélgetésével már nem igazán tudtak elérni, ezzel is mutatva a gyomorrák relatív kemorezisztenciáját.^{3,16,23,25,26} Mindezen nehézségek miatt az előrehaladott gyomorrák esetén standard kezelés egészen a legutóbbi időig nem alakult ki, bár természetesen léteznek gyakrabban használatos protokollok. Európában a leggyakrabban alkalmazott kezelés hosszú ideig az epirubicin-cisplatin-5FU (ECF), az 5FU-doxorubicin-metothrexat (FAMTX), az 5FU-doxorubicin-mitomycin (FAM), az 5FU-cisplatin (FUP) és az etopozid-leukovorin-5FU (ELF) volt. *Vanhoefér és mtsai* tanulmányukban randomizált, összehasonlító vizsgálat alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a FUP, ELF és FAMTX kombinációk szerény hatékonyságot mutatnak, és nem különböznek jelentősen egymástól, ezért ma már az előbbieken felsorolt kombinációk egyike sem tekinthető az előrehaladott gyomorrák standard kezelésének.²⁴ A későbbiekben egy platina-készítmény és egy fluoropirimidin-származék kombinációja lett a legáltalánosabban elfogadott ellátás, ma e kettős terápia tekinthető referenciarezsimmnek. A cisplatin felcserélése irinotecannal vagy a docetaxel hozzáadása a kettős kombinációhoz sem hozott jelentős túlélésnövekedést. *Dank és mtsai* számoltak be az irinotecan-5FU (IF) kombinációt cisplatin-5FU (CF) kombinációval összehasonlító, III. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat eredményeiről. Az elsődleges végpont, a progresszióig eltelt idő (TTP) vonatkozásában az IF kombináció legalább olyan hatékony volt, mint a CF (5 hónap versus 4,2 hónap), miközben kevésbé toxikusnak bizonyult. Túlélési előnyt nem lehetett kimutatni az IF-karon a CF-hez képest, ezért ezt a kezelést leginkább a rosszabb teljesítménystátuszú betegek első vonalbeli ellátására alkalmazzák, ahol a platina mellékhatásától akarjuk megkímélni a beteget, avagy másodvonalbeli ellátásként.⁵ A docetaxel-alapú triplet (TCF: docetaxel, cisplatin, 5FU) kezelés hatékonyságát III. fázisú vizsgálatban hasonlították össze a CF kombinációval. A TCF kombináció statisztikailag szignifikáns módon, de klinikailag nem jelentős mértékben volt képes meghosszabbítani a túlélést (9,2 vs. 8,6 hónap), ugyanakkor nőtt a hematológiai mellékhatások száma.²⁵

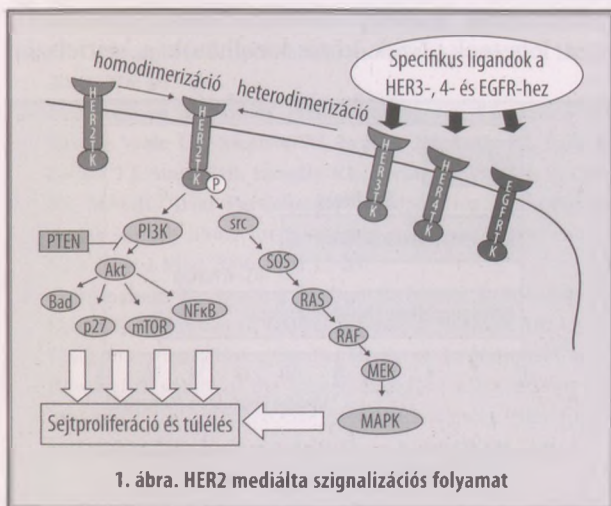
Egy további nagy, 2×2 faktoriális vizsgálatban az 5FU orális fluoropirimidin-származéokra, capecitabინre, a cisplatin pedig új generációs platínára, oxalip-

latinra történő cseréjét elemezték. Négy karra randomizálták a betegeket (ECF: epirubicin+cisplatin+5-fluorouracil, ECX: az első karhoz képest a változás a X=capecitabin az 5FU helyett, EOF: epirubicin+oxaliplatin+5FU, és EOX: epirubicin+oxaliplatin+capecitabin). A vizsgálat célja a két-két fluoropirimidin- és platina-származék egyenértékűségének bizonyítása volt külön-külön. A túlélések a négy karban a következőképpen alakultak: az ECF-karon 9,9 hónap, az ECX-karon 9,9 hónap, az EOF-karon 9,3 hónap és a leghosszabb túlélés az EOX-karon 11,2 hónap volt. A cisplatin tehát eredményesen helyettesíthető oxaliplattal, a vénás szövődmények pedig csökkenthetők, ha az 5FU-t capecitabinra cserélik.¹¹

Összességében elmondható, hogy a kemoterápiás kombinációkkal maximálisan elérhető össztúlélés jelenleg körülbelül 10-11 hónap. Igazi áttörést a kemoterápiás szerek egymással történő kombinálása vagy az újabb hármas kombinációk megjelenése nem hozott az előrehaladott gyomorrák kezelésében. A túlélés növekedésében jelentős javulást kizárólag a célzott biológiai szerektől várhatunk. Ezek közül elsőként a trasztuzumab (Herceptin®) mutatott kedvező eredményeket előrehaladott gyomorrákban.

A jövő útja: a célzott kezelések

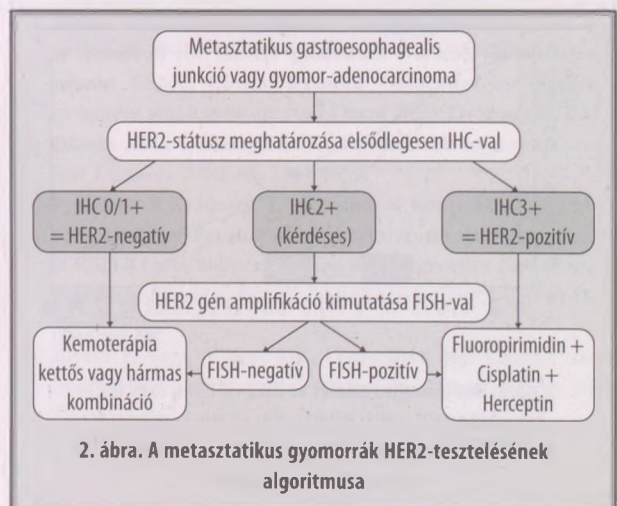
A trasztuzumab HER2-ellenes monoklonális ellenanyag, mely hatékonyan gátolja a HER2 mediálta tumoros progressziót. A HER2 az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) család második tagja, amely a c-erbB-2/neu onkogén (HER2 gén) terméke.^{20,21} A HER2-receptornak nincs ismert természetes ligandja, ezért aktivációja vagy egy másik HER2-receptorral (homodimerizáció), vagy a receptorcsalád többi tagjával (heterodimerizáció) párban állás során alakul ki, ezzel elindítva az intracelluláris szignalizációs kaskádokat, a mitogén aktiválta proteinkináz (MAPK) és foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) útvonalat, amelynek végeredménye a sejtproliferáció, a



differenciálódás, az adhézió, a migráció és az apoptózisgátlás lesz.^{5,22} A HER2 mediálta szignalizációs folyamatot az 1. ábra mutatja be.

A gyomorrák is azoknak a daganatoknak a sorát gyarapítja, ahol lényeges genetikai eltérés lehet a HER2 gén amplifikációja. Az emlőrákok esetében ennek a gyakorisága 20% körül van, a gyomorrákok esetében 15–25%.¹⁷ A génamplifikáció és fehérjeproductuma, a sejtfelszíni HER2-receptor fokozott expressziójának kimutatása az elmúlt 10 évben rutin módszerré vált az emlőrákok esetében. A módszerrel némi változtatásával a gyomorrákok HER2-státuszának meghatározását is kidolgozták az elmúlt években. Az elsődleges módszer az immunhisztokémia (IHC), mely a festődés mintázata és intenzitása alapján az emlőrákoknál már megismert IHC0, IHC1+, IHC2+ és IHC3+ kategóriákat használ, ahol az IHC0 és IHC1+ a HER2-negatív daganatokat jelzik, az IHC3+ a HER2-pozitív daganatot, az IHC2+ a kérdéses, in situ hibridizációs (ISH) technikával továbbvizsgálendő kategóriát jelöli. A metasztatikus gyomorrák HER2-tesztelésének algoritmusát a 2. ábra mutatja be.

A gyomorrákok nagyfokú szöveti heterogenitása miatt műtéti reszekátumokban az immunhisztokémiai pozitívítás határértékét a daganatsejtek legalább 10%-ában határozzák meg, míg biopsziás anyagban már elegendő legalább 5 daganatsejt membránjához kötött pozitív reakció a HER2-pozitív kimondásához. A heterogenitás azt jelenti, hogy HER2-pozitív és -negatív területek egymással váltakozva fordulhatnak elő a daganatban. Ennek az a gyakorlati jelentősége, hogy legalább 5 biopsziás minta kell a korrekt HER2-meghatározáshoz, hiszen ha gyomorrák esetén kisszámú biopsziás mintából történik a HER2 meghatározása, a nagyfokú heterogenitás miatt nagy a valószínűsége annak, hogy a biopsziás minta nem reprezentálja a primer tumort. Kulka és mtsai saját hazai beteganyagukban azt találták, hogy IHC-val igazoltan HER2-pozitív (IHC2+ és ISH-pozitív, il-



letve IHC3+) a gyomorrákok 11,8%-a, tehát minden tizedik gyomorrák esetében számolhatunk a célzott terápia elvi lehetőségével.⁸ A HER2-pozitivitás gyakoribb az intestinalis szövettani típusnál és a lokalizáció alapján a proximális gyomortumok esetében.

Hazánkban 2010-ben 26 hazai patológiai osztály részvételével validációs körvizsgálatot végeztek a gyomorrákok pontos HER2-meghatározásának bevezetése során. A laboratóriumok túlnyomó többsége a központi értékeléssel 85% feletti egyező értékelést adott, ezért elmondható, hogy a HER2-tesztelésre vonatkozó új irányelveket a hazai patológiai osztályok mára elsajátították, így a HER2-ellenes trasztuzumab-terápia klinikai gyakorlatba való bevezetése hazánkban jó diagnosztikus alapokon nyugszik.⁸

HER2-ellenes kezelés gyomorrákban

A trasztuzumab randomizált törzskönyvezési (ToGA) vizsgálatába HER2-pozitív, előrehaladott gyomorrákos betegeket választottak be. A betegek 97%-ának betegsége metasztatikus volt, akik javarészt korábban kemoterápiát nem kaptak. Az egyik kar a referenciarezsimmnek tekinthető cisplatin+5-FU (CF) vagy a cisplatin+capecitabin (CX) kettős kombinációt kapta. A fluoropirimidin megválasztása a vizsgálókra volt bízva, de a az orvosok 87%-a a CX kombináció mellett döntött. A másik karon e kemoterápiakettős mellé hozzáadták a trasztuzumab-kezelést. A kemoterápia adását mindkét karon maximálisan 6 ciklusban határozták meg. Ha a kemoterápia okozta toxicitás miatt a kezelést bármikor megszakították, ezt követően a Herceptin adagolása monoterápia formájában a betegség progressziójáig folytatódhatott. Elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. A ToGA vizsgálat túlélésbeli eredményei a napi gyakorlatban használt HER2-tesztelés algoritmusá alap-

ján HER2-pozitív (IHC2+/FISH+ vagy IHC3+) betegek alcsoportjában volt a legkifejezettebb. A betegek 76%-a tartozott ebbe az alcsoportba, melyben a medián teljes túlélés értéke a 11,8 hónapról 16 hónapra nőtt a Herceptinnel kiegészített kemoterápiás kar javára (HR=0,65; 95%-os CI 0,51–0,83).¹ A 16 hónapos teljes túlélés a Herceptinnel kombinált karon az eddig elért legnagyobb érték ebben a betegcsoportban (3. ábra).

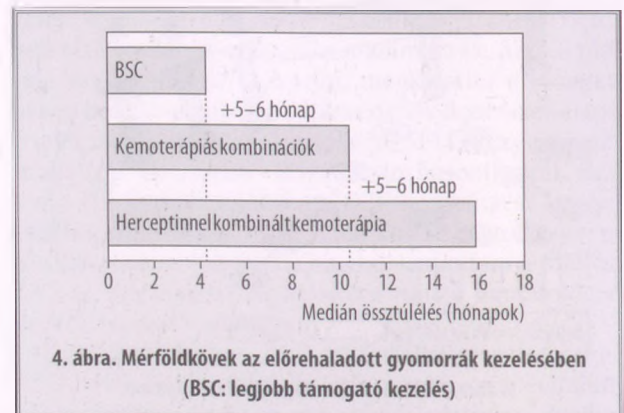
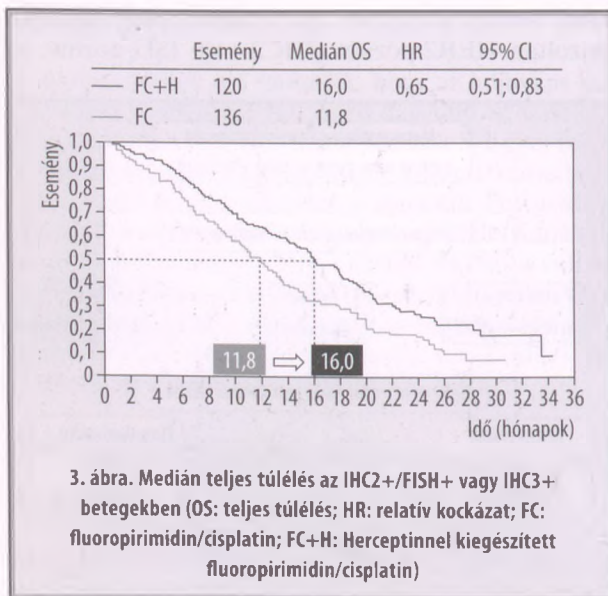
A mintegy féléves teljes túlélésnövekedés az előrehaladott gyomorrák kezelésében a jelenlegi kemoterápiás kombinációkkal maximálisan elérhető körülműl 10 hónapos értékhez képest ugyanakkora előrelépést jelent, mint a kemoterápiás kombinációk 10–15 évvel ezelőtti megjelenése a legjobb támogató kezeléshez képest (4. ábra).

A mellékhatások a két kezelési csoportban egyforma arányban fordultak elő. A leggyakoribb mellékhatás a hányinger, a neutropenia, a hányás és az anorexia volt. Súlyos mellékhatást a Herceptinnel kombinált karon a betegek 32%-ában, míg a csak kemoterápiás karon a betegek 28%-ában észleltek. A kardiális mellékhatások előfordulása a két karon ugyancsak hasonlóképpen alakult. Szívelégtelenség nagyon ritka volt, a betegek csupán kevesebb mint 1%-ában fordult elő. A Herceptin hozzáadása az életminőség romlása nélkül jelentősen javította a HER2-pozitív metasztatikus gyomorrákos betegek túlélését.¹⁹

Jelenleg a Herceptinnel kiegészített fluoropirimidin-alapú kettős kombinációval való kezelés eredményezi a Herceptin-kezelésre alkalmas betegek esetében a leghosszabb medián teljes túlélést, így ma ez a hármas kombináció tekinthető a standard kezelésnek a HER2-pozitív metasztatikus gyomorrák terápiajában.¹²

Klinikai fejlesztés alatt álló további célzott molekulák

A gyomorrákban – hasonlóan a többi daganathoz – számos molekuláris útvonal aktiválódik a tumorprogresszió során, melyek a jövőben ideális gyógyszer-célpont lehetnek. Ezek közé sorolhatók a sejtfelszíni



receptorok (HER2, EGFR, VEGFR, IGFR), a sejtszignalizációs (PI3K/Akt/mTOR) vagy egyéb útvonalak (COX-inhibitorok, mátrix metalloproteináz-gátló stb.), melyek gyógyszeres befolyásolása gyomorrákban jelenleg kutatás tárgya. A VEGF-neutralizáló monoklonális antitest, bevacizumab hozzáadása a ciszplatin-capecitabin rezsimhez jobb progressziómentes túlélést és kedvezőbb válaszártát biztosított a kettős kemoterápiás kombinációval szemben, de a teljes túlélés nem növekedett.⁷ Az EGFR-gátló cetuximab III. fázisú vizsgálati eredményére pedig még várunk kell, ebben a tanulmányban a betegbeválasztás nemrég zárult le.²⁷

Összefoglalva, a gyomorrák incidenciája örvendetes módon csökkent, de a mortalitása még mindig rendkívül magas. Kezdeti rejtett tünetei miatt a betegek túlnyomó része helyileg előrehaladott vagy áttétes stádiumban kerül felismerésre. Az előrehaladott betegségben az eddig rutinszerűen alkalmazott fluoropirimidin-ciszplatin kettős kemoterápiás kombináció, vagy ennek más kemoterápiás szerekekkel történő kiegészítése csupán 10-11 hónapos túlélést eredményezett. Az igazi áttörést a gyomorrákok 15-25%-át kitevő HER2-pozitív esetek Herceptinnel kombinált kezelése hozta meg. Az össztúlélés az eddig nem látott 16 hónapos értéket érte el, ami a korábbi apró túlélésbeli eredményeket messze felülmúlja. Mindez annak köszönhető, hogy megfelelő prediktív markerek (HER2) azonosítása alapján kiválaszthatóvá válik azon betegek csoportja (HER2-pozitív), akik az adott kezeléssel a legtöbb hasznot húzzák. Csak reménykedni tudunk, hogy a jövőben további kedvező adatokat fogunk látni más biológiai markerek esetében is.

Irodalom

1. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschhoff J, Kang YK: ToGa Trial Investigators: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled. *Lancet* 2010; **376**: 687-697.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Engl J Med* 2006; **355**: 11-20.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR: Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New Engl J Med* 2008; **358**: 36-46.

4. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenzl M, Goker E, Cisar L, Wang K, Bugat R: Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; **19**: 1450-1457.
5. Daly JM, Olayioye MA, Wong AM, Neve R, Lane HA, Maurer FG, Hynes NE: NDF/herregulin-induced cell cycle changes and apoptosis in breast tumour cells: role of PI3 kinase and p38 MAP kinase pathways. *Oncogene* 1999; **18**: 3440-3451.
6. Kamangar F, Dorres GM, Anderson WF: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2137-2150.
7. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E: AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; **28**(suppl): 18s, abstr LBA4007.
8. Kulka J, Szirtes I, Szász AM: Gyomorrák kezelésének aktualitásai II. rész. A gyógyszeres kezelés patológiai alapjai és háttere, minőségbiztosítás a . *Magyar Onkológia* 2010; **54**: 343-350.
9. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001; **345**: 725-730.
10. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; **72**: 37-41.
11. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D: Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; **20**: 1529-1534.
12. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; **21**(Suppl 5): 50-54.
13. Okines AFC, Cunningham D: Trastuzumab in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 1949-1959.
14. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto R, Kouri M: Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Brit J Cancer* 1995; **71**: 587-591.
15. Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea MF: Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2007; **33**: 315-324.

16. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A: Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1996-2004.
17. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard MP, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, Hoffer H, Kreipe HH: HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010; **457**: 299-307.
18. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K, ACTS-GC Group: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New Engl J Med* 2007; **357**: 1810-1820.
19. Satoh T, Leon R I, Lopez D: Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2010; Abstract No: 7.
20. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, Weinberg RA: The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984; **312**: 513-516.
21. Schechter AL, Hung MC, Vaidyanathan L, Weinberg RA, Yang-Feng TL, Francke U, Ullrich A, Coussens L: The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 1985; **229**: 976-978.
22. Sepp-Lorenzino L, Eberhard I, Ma Z, Cho C, Serve H, Liu F, Rosen N, Lupu R: Signal transduction pathways induced by heregulin in MDA-MB-453 breast cancer cells. *Oncogene* 1996; **12**: 1679-1687.
23. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA, V325 Study Group: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4991-4997.
24. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, Bodenstern H, Schmoll HJ, Bleiberg H, Nordlinger B, Couvreur ML, Baron B, Wils JA: Final results of a randomized Phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin vs. etoposide, leucovorin, and fluorouracil vs. infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2648-2657.
25. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE: Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **3**: CD004064.
26. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 261-267.
27. EXPAND Study Investigating Erbitux as 1st Line Treatment in Advanced Gastric Cancer Completes Recruitment. www.merck.de/en/media/extNewsDetail.html?newsId=8D15A21DF69E7323C125780E004F204D&newsType=1

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna
 Semmelweis Egyetem, Radiológia és Onkoterápiás Klinika
 1082 Budapest, Üllői út 78/A
 E-mail: dank@radi.sote.hu



XVII. Dunántúli Diabetes Hétfége

Tihany, 2011. április 14-16.

[www.diabet.hu/ddh2011]

Meghívó

A Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. Belgyógyászati, Diabetes és Anyagcsere Centrum és a Magyar Diabetes Társaság tisztelettel meghívja Önt és munkatársait a XVII. Dunántúli Diabetes Hétfégre (DDH), melyet a Club Tihanyban rendez az AAC Kongresszusi Iroda szervezésében.

A rendezvénnel párhuzamosan, 2011. április 16-án TERÁPIÁS MŰHELY (TM) címmel háziorvosoknak, ill. munkatársaiknak HÁZIORVOSI NŐVÉR AKADÉMIA (HNA) pontszerző továbbképzést szervezünk.

A továbbképzésekre a DDH-től függetlenül is lehet jelentkezni!

Részletek, bővebb információ és online jelentkezés a Magyar Diabetes Társaság honlapján.

[www.diabet.hu/ddh2011]

[www.diabet.hu/tm2011]

[www.diabet.hu/hna2011]



2011. Április 14-16., Tihany, Club Tihany
[www.diabet.hu/ddh2011]



GAVISCON®



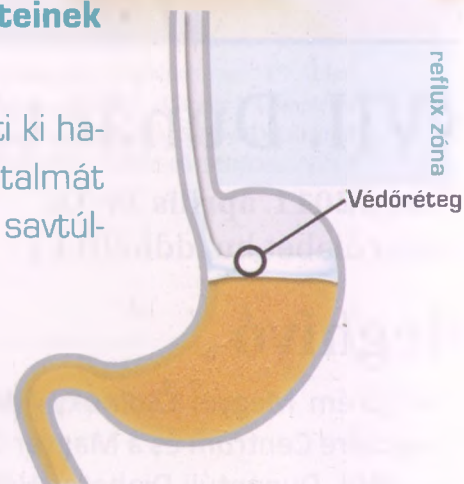
A gyomor tűzoltója



A készítmény a gastro-oesophagealis reflux betegség tüneteinek kezelésére alkalmazható.

A Gaviscon a gyomortartalom tetején védőréteget képezve fejt ki hatását, megakadályozza a sav visszaáramlását és a gyomor tartalmát távol tartja a nyelőcső falától, enyhítve ezzel a gyomorégés és savtúltergés okozta kellemetlen tüneteket, úgymint:

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



Rövidített alkalmazási előírások:

Gaviscon menta ízű belseleges szuszpenzió, 1 x 150 ml

Összetétel: 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:** Felőttek 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

Összetétel: 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. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén alkalmazása ellenjavallt. **Adagolás és alkalmazás:** Alaposan megrágva, szájon át történő alkalmazásra. Felőttek 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!



ANTACIDÁK ÉS ALGINÁTALAPÚ KÉSZÍTMÉNYEK AZ ENYHE REFLUXBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

Dr. Székely Hajnal

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, SE-MTA Endokrinológiai és Gasztroenterológiai Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A refluxbetegség kezelésére több lehetőség áll rendelkezésre, a kezelés minden esetben a tünetek gyakoriságának és mértékének figyelembevételével, a kórforma súlyosságának ismeretében választandó. A hatékony savgátló szerek (hisztaminreceptor-antagonisták, protonpumpa-gátlók) helyett az enyhe, esetenként jelentkező tünetek befolyásolására antacidák vagy alginátalapú készítmények is javasolhatók. Az antacidák hatásának alapja a gyomorban termelődött sósav semlegesítése, miáltal gyorsan szüntetik a hevenyen jelentkező fájdalmakat. Az intragasztrikus pH emelésével csökkentik a peptikus aktivitást. Megkötik az epesavakat, gátolják a pepszin hatását, növelik a gyomornyálkahártya regenerációs készségét. Az alginátalapú készítményeket elsősorban fizikai és nem kémiai/farmakológiai hatásmechanizmus jellemzi. Az alginsav a gyomorban jelen levő sósavval reagálva viszkózus, közel neutrális gélstruktúrát képez, mely a gyomortartalom felszínén maradva fizikai barrierként hat annak refluxa ellen. Reflux esetén a gyomortartalomhoz képest preferenciálisan jut a nyelőcsőbe, megvédve azt a sav, pepszin vagy epe károsító hatása ellen. Az alapvetően fizikai hatásmód miatt gyorsan fejtik ki hatásukat, nem szívódnak fel, hosszan tartó védő hatást biztosítanak, nincs lényeges mellékhatásuk, jól tolerálhatók. Ezen tulajdonságaik miatt specifikus csoportokban (várandósok) is alkalmazhatók. Az enyhe refluxbetegség kezelésében javasolható alginátok újabban Magyarországon is elérhetők (Gaviscon).

Kulcsszavak: antacidák, alginátalapú készítmények

Székely H: THE USE OF ANTACIDS AND ALGINATES IN THE TREATMENT OF MILD REFLUX DISEASE

SUMMARY: Physician initiated treatment of upper gastrointestinal syndromes has to be tailored based on the frequency and severity of symptoms and severity of the disease. Potent acid suppression therapy with histamine-receptor blockers or proton pump inhibitors is available; in cases of mild, infrequent symptoms antacid or alginate treatment may be initiated. The main mechanism of action of antacids is the chemical neutralization of the gastric acid, causing rapid relieve of pain. These products are binding bile, inhibiting pepsin; they promote the regeneration of the injured gastric mucosa. The basic mode of action of reflux suppressants is physical. The alginic acid reacts with the acid present in the stomach to produce a low - density, viscous, near-neutral „raft”, which floats on the top of gastric contents providing physical barrier to their reflux and thus protecting the delicate oesophageal mucosa from the reflux of acid, pepsin and bile. Due to their largely physical mode of action, reflux suppressants exert their effect rapidly, have no known significant side effects and are well tolerated. According to these beneficial features, these preparations may be used in special cases (pregnancy) too.

Key words: antacids, alginates

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 17–24.

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD)

A klinikai gyakorlatban a gastrooesophagealis reflux az egyik leggyakoribb emésztőrendszeri panasz. A reflux és legjellemzőbb (a betegek 86%-ában jelentkező) tünete, a nyelőcsőégés (tűzmell) a nyugati lakosság 7%-ában naponta, 12%-ában hetente, közel 40%-ában havonta előfordul. Nőkben a refluxtünetek leggyakrabban a terhesség ideje alatt jelentkeznek – ilyenkor akár 25%-uk naponta érezhet reflux okozta nyelőcsőégést. A refluxbetegség (GERD)

prevalenciája a nyugati országokban 10–15% közötti, az incidencia 4,5/1000 beteg/év.¹⁴

A betegség patomechanizmusa összetett; létrejöttében az antireflux barrier kóros működésének, a károsodott viszcerális motilitásnak, a csökkent volumen és kémiai clearance-nek, a nyálkahártya védekező mechanizmusainak és a neurális szenzitivitásnak is szerepe van.

Az alsó nyelőcső-záróizom (LES) kóros működése alapvető fontosságú. A LES a disztális nyelőcső simaizomzatának 3-4 cm-es szakasza, mely nyugalmi álla-

potban tónusosan összehúzott. Fiziológiai barrierként működik, mely megakadályozza a gyomortartalom nyelőcsőbe való visszaáramlását. Lényeges rezervkapacitással bír: a nyugalmi LES-nyomás növelésével (az intragasztrikus nyomást 5–10 Hgmm-el meghaladó érték) gátolja a regurgitációt.¹⁴ A hasúri nyomás növekedésekor azonban kiegészítő mechanizmus is szükséges a megfelelő nyomásgradiens biztosítására. Ezt a LES-t körülvevő rekeszszár biztosítja, mely az intrinzik nyomásértéket extrinzik úton fokozva rövid idő alatt jelentős nyomásnövekedést eredményez.

A LES nyeléskor és a nyelőcső-perisztaltika hatására rövid időre (4–6 másodperc) ellazul, lehetővé téve a nyál, folyadék és élelem nyelőcsőből gyomorba jutását. Ez a plexus myentericus enterális neuronjai által közvetített reflexfolyamat, amely nitrogén-monoxid (NO)-felszabadítás révén vezet a LES simaizomzatának elernyedéséhez.

Az átmeneti LES-ellazulás (TLESR) során a sphincter a nyeléstől, illetve a nyelőcső-perisztaltikától függetlenül lazul el. A TLESR rendszerint étkezést

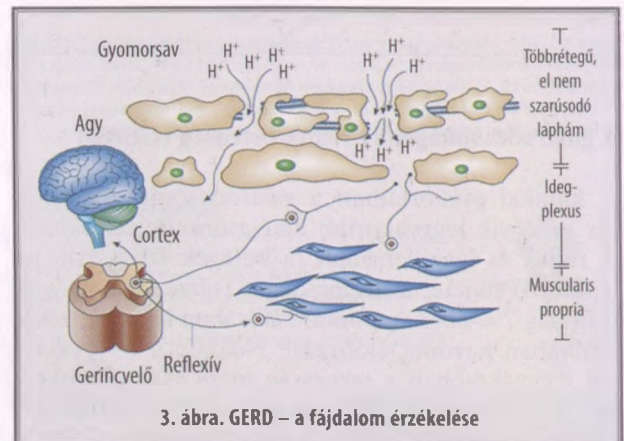
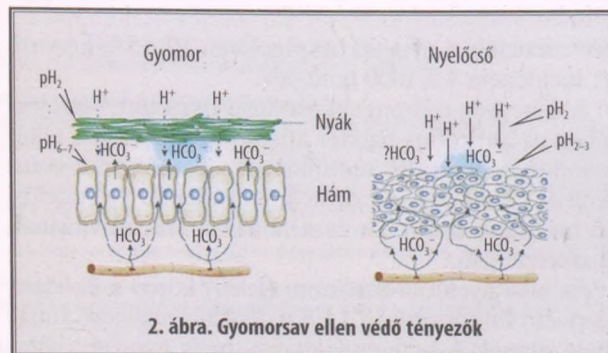
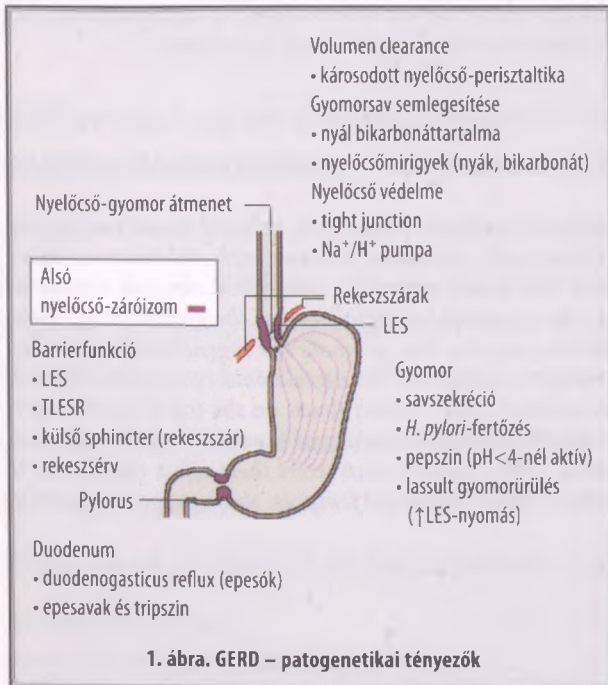
követően jelentkeznek, tovább tart, mint a nyelés kiváltotta relaxáció és a rekeszszár gátlásával jár együtt. A TLESR fiziológiás – étkezést követően egészségesekben is kevés sav áramlik vissza a nyelőcsőbe, amelyet azonban gyorsan eltávolít a perisztaltika és a nyál. A gyomor tágulása váltja ki, vagusreflex által mediálva. Egészséges egyéneknél az esetek kevesebb mint 50%-ában jár együtt valódi, pH<4 savas refluxepizódokkal. GERD-betegekben – manometriás adatok szerint – a TLESR-epizódok gyakorisága nem növekszik, viszont gyakori ilyenkor a savas reflux.¹⁴

A nyelőcsőbe visszaáramló gyomortartalom károsítja az érzékeny nyelőcső-nyálkahártyát. Bár a nyelőcső nyálkahártyájának is van csekély mértékű bikarbonáttermelése, a nyelőcső nem rendelkezik a gyomorban levő védő mechanizmusokkal (a gyomor-nyálkahártyát borító nyák, amely lényeges pH-gradiens fenntartására képes, a nyákban levő nagyobb mennyiségű bikarbonáttal, amelyek a sejtfelületről diffundálva semlegesítik a sósavat, valamint a gyors sejt-turnover, amely a károsodott hám gyors regenerációját biztosítja). A nyelőcsőben bizonyos védő hatással bír a perisztaltika, a bázikus jellegű (pH>6) nyál és a gravitáció.

A nyelőcsőbe visszaáramló savas gyomortartalom volumenét a nyelőcső-perisztaltika távolítja el, a nyálkahártyához tapadt maradék savmennyiséget a nyál (bikarbonáttartalma révén) semlegesíti. A nyelőcső clearance károsodása esetén a gyomortartalom hosszabb ideig kerül kontaktusba a nyelőcső nyálkahártyájával, károsítva azt.

A gyomorsav mellett a pepszin és az epesavak is károsító hatásúak – ez a hatás a pH-érték függvénye; a pepszin savas környezetben aktiválódik, az epesavak pedig gyengén savas (pH 3–5) érték mellett penetrálják a sejtmembránt (1. ábra).¹⁵

A nyelőcső károsodása elleni helyi védő tényezők közül a többrétegű el nem szarusodó laphám, az intercelluláris tight junction-ök, a megfelelő véráramlás, a mucin-, bikarbonát és epidermális növekedési faktorok említendők. A sav okozta szöveti károsodás legkorábbi jele a sejtek közötti tight junction-ök ká-



rosodása, a sejtek közötti terek kiszélesedése. Ezáltal fokozódik a permeabilitás, lehetővé válik a sav penetrációja és az idegvégződésekkel való kontaktusa, ami fájdalmat okozhat (2. és 3. ábra).¹⁶

A betegség létrejöttét életmódbeli és környezeti tényezők is befolyásolják. Az elhízás a nyelőcső-gyomor átmenet integritását, a nyelőcső-perisztaltikát károsítja, növeli a hasüregi nyomást, és rekeszsérv kialakulására hajlamosít. Az előrehaladott életkor elsősorban a perisztaltika és a nyáltermelés csökkenése révén hat. Az étkezési szokások és bizonyos gyógyszerek csökkentik a LES nyomását, növelik a TLESR-epizódok számát és lassítják a gyomorürülést. A *Helicobacter pylori* a gyomorsav-szekréció befolyásolása révén hat (4. ábra).¹⁴

Típusosan a refluxbetegségre jellemző fájdalom retrosternalisan jelentkezik, és a nyakba vagy hátba sugározhat. Regurgitáció, waterbrush, epigasztriális fájdalom, hányinger, puffadás, böfögés, illetve légúti tünetek formájában is megnyilvánulhat.

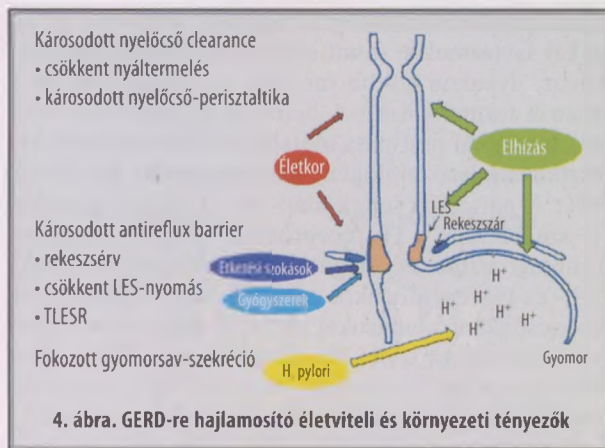
A tünetek a nyelőcső savas expozíciójának mértékével függnek össze. A refluxbetegség nem a savtúltermelés következménye, a panaszokat sokkal inkább a sav, pepszin és epe nyelőcsőben való káros jelenléte okozza.¹

A kezelési lehetőségek történeti áttekintése

Az esetek többségében a refluxbetegség tünetei enyhék és nem gyakoriak – a betegek többnyire mint kellemetlenséget élik meg. Ritkábban a tünetek kifejezettebbek és lényegesen ronthatják a betegek életminőségét, nehezítik a napi feladatok ellátását. Ilyen esetekben a hatékony savgátló kezelés elsődleges.

A gyomorsavat semlegesítő hatású füveket vélhetően már az első évszázadban alkalmazták; *Celsus* hasi fájdalomra javasolta ezeket. *Jean Cruveilhier* 1835-ben közölte, a gyomorfekély patológiájáról szóló közleményét követően peptikus fekélybetegségben először *Brinton* alkalmazta a kálium-karbonátot (1856). *Schwartz* 1910-es nyilatkozatát követően („no acid – no ulcer”) *Bertram Sippy* 1915-ben ismertetett munkája után tudományosan megalapozottnak tartották az antacidák alkalmazását. *Pickering* 1952-ben igazolta, hogy a gyomorsav semlegesítése fájdalomcsillapító hatással bír. Ez a megállapítás tovább növelte a készítmények népszerűségét.

Sippy közleménye alapján azt tartották, hogy nagyobb dóziszú folyékony alkália sem toxikus és – tejjel együtt alkalmazva – hatékony a fekélybetegség kezelésében. Nagy adagú nátrium-bikarbonát alkalmazása kapcsán később ismertté vált, hogy a többletbázis felszívódása metabolikus alkalózist, kalciumfelhalmozódást és a veseműködés károsodását okozhatja (ún. „tej-alkáli szindróma”). Ismertté vált az is, hogy a gyomorsav átmeneti semlegesítését követően a szabad sósav mennyisége a kiindulási értéknél nagyobb lehet („acid rebound”).



Az oldhatatlan, fel nem szívódó antacidák e tekintetben kedvezőbbek voltak. 1925-ben *Kagan* számolt be az alumínium-hidroxid hatékony alkalmazásáról. A magnézium- és kalciumtartamú vegyületek használata 1922-ben kezdődött – *Greenwald* megfigyelte, hogy ezek a szerek anélkül semlegesítik a gyomorsavat, hogy lúgosítanák a gyomortartalmat. 1936-ban *Mutch* a magnézium-triszilikátot a peptikus fekélybetegség kezelésére használta. Hamarosan igen közkedveltté vált megfelelő semlegesítő kapacitása, nem toxikus volta miatt.

Az 1950-es évektől a '70-es évekig az antacidaterápiához fűződő lelkesedés csökkent; azt javasolták, hogy csupán kis mennyiségben, szükség esetén, a fájdalom jelentkezésekor alkalmazzák („on demand”). Két, 1956-ban végzett tanulmány adatait (*Price és Sander-son*, illetve *Doll és mtsai*) elemezve ugyanis azt a következtetést vonták le, hogy még kifejezetten nagy adagok sem képesek a gyomor savasságának semlegesítésére.

Hatásmechanizmusukat *in vivo* tanulmányozva *Fordtran és mtsai* (1973) azt találták, hogy az étkezést követően 1 és 3 órával adagolt antacida a gyomorban levő pH-értéket hosszabban, akár 4 órán át magasabb értéken tartja. Az éhgyomorra adott készítmények hatástartama ennél lényegesen rövidebb (20–40 perc). Ismertté vált az is, hogy a vízben oldhatatlan készítmények hosszabb pufferhatással rendelkeznek, mivel lassabban – döntően a táplálékkal – ürülnek a gyomorból (*Simmons és mtsai*, 1986).

Az antacidáknak bizonyos citoprotektív hatását is észlelték (*Taranwski és mtsai*, 1984). Kezdeti vizsgálatokban a folyékony készítményeket a tablettákhoz képest hatékonyabbnak (gyorsabb savsemlegesítés), adagolásukat kevésbé kellemetlennek tartották. Újabb tablettafarmak előállításával hasonló gyógyszerhatást igazoltak (*Berstad és Weberg*, 1986).

A '70-es évekre egyértelművé vált, hogy a gyomorsav-szekréció gátlásának két legfontosabb támadáspontja farmakológiai szempontból a hisztamin (H_2)-receptor, illetve a protonpumpa.

Az 1970-es évek végén nagy áttörést jelentett az első H_2 RA-k megjelenése. Ezek a készítmények 60–80%-

ban képesek csökkenteni a nappali, 90%-ban az éjszakai savtermelést (amit elsősorban a hisztamin szabályoz, ilyenkor kisebb mértékű az acetilkolin- és a gasztrin termelődése). A belekből gyorsan felszívódnak, a májban first-pass metabolizmuson mennek keresztül, emiatt biológiai hasznosulásuk körülbelül 50%. A parietális sejtek alap- és étkezéssel stimulált H^+ -szekrécióját a H_2 -receptorokra kifejtett kompetitív antagonizmus révén gátolják. Szelektivitásuk nagy, a H_1 - és H_3 -receptorokra nem hatnak, és gyorsan érik el savcsökkentő hatásukat. Az esti adagolás az éjszaka folyamán tartós pH-emelkedést biztosít. Glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval a vesén keresztül ürülnek ki (dóziscsökkentés lehet szükséges).

A protonpumpa-gátlók (PPI) benzimidazol-származékok, melyek a sav szekréciójának utolsó közös transzporterét, a protonpompát irreverzibilisen gátolva rendkívül hatékonyan csökkentik a savszekréciót. Gyenge bázisok; savas közegben (a parietális sejtek canaliculusaiban) aktiválódva irreverzibilisen, kovalens kötéssel kapcsolódnak a protonpumpához, teljesen megátolva az aktív pumpák működését. A pH emelkedésével a hatóanyag kijut a sejtől, és inaktiválódik – ebből adódik a szerek biztonságossága, a kedvező mellékhatásprofil.

A májban metabolizálódnak, lebontásukat a citokróm P450 enzimrendszer végzi. Az egyes készítmények elsősorban metabolizációjukban különböznek (CYP2C19, illetve az új generációs készítmények a CYP3A4 enzimen keresztül). Nem választódnak ki a vesén keresztül aktív formában, ezért veseelégtelenségben is jól alkalmazhatók. Tartós adagolásukkor tolerancia kialakulásával számolhatunk.

A PPI-k a leghatékonyabb savszekréció-gátlók, tartós pH-kontrollt biztosítanak. Hatékonyságuk és széleskörű alkalmazásuk ellenére a refluxbetegség terápiás lehetőségei közül az antacidákat és a H_2 RA-kat nem szükséges kiiktatni; gyorsabb hatáskezdetük alkalmazásuk mellett szól.⁷ Enyhe refluxbetegség, vagy ritkán jelentkező tünetek esetében a H_2 RA-terápia is választható, terhesség és szoptatás során pedig a nem szisztémás antacidák és alginátok alkalmazása jelenthet megfelelő terápiás lehetőséget.⁵

1. Antacidák

Az antacidák gyenge bázisok, amelyek alapvető hatásmechanizmusa a Cl^- -ion (Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+}), illetve a H^+ -ion közömbösítése (OH^- , HCO_3^-). A gyomorsav semlegesítése mellett fokozzák a nyálkahártya prosztaglandintermelését is, ami a felszíni sejtek bikarbonát- és nyákszékreciójának serkentése révén védő hatású.

Szisztémás antacidák

A legrégebben, évszázadok óta használt savcsökkentő a szódabikarbóna – $NaHCO_3$. A gyomorba jutva

gyors reakcióba lép a sósavval (HCl), amelynek során gáz (CO_2), víz és só ($NaCl$) képződik. A nagy mennyiségű gáz- és só képződésének előnytelen farmakodinámiás következményei lehetnek. A mértéktelen használattal járó sóterhelés vérnyomásemelő hatású (elsősorban a tüdő- és/vagy vesebetegek veszélyeztetettek, akik csak kisebb mértékben tudják ellensúlyozni a sav-bázis anyagcsere eltolódását), a jelentős CO_2 -felszabadulás (a gyomorfal feszülése révén) fokozza a gasztrintermelést és a savelválasztást. A kémiai reakcióban részt nem vevő $NaHCO_3$ felszívódva szisztémás alkalózist okozhat. A $Ca(HCO_3)_2$ reakciója lassúbb, így enyhébb alkalózist eredményez; a $NaHCO_3$ hatástartama fél-egy óra, a $Ca(HCO_3)_2$ -é egy-két óra.^{7,10}

Nem szisztémás antacidák

E gyógyszercsoporthoz lényegesen biztonságosabb hatóanyagok tartoznak; fő jellemzőjük, hogy a sav közömbösítési reakciója nem jár gázképződéssel. A magnéziumtartalmú antacidák gyors (Mg^{2+} -oxid, Mg^{2+} -hidroxid), illetve lassú (Mg^{2+} -triszilikát) reakcióra is képesek a sósavval. Az alumíniumtartalmú készítmények (Al^{3+} -oxid, Al^{3+} -hidroxid) általában lassabban lépnek reakcióba a sósavval; alkalmazásukkor alumíniumgél is képződik, amely a nyálkahártyához tapadva védő hatású lehet. Mindkét típusú antacidá rendelkezik pepszinkötő hatással is.

Farmakodinámiás szempontból jelentősen eltérnek egymástól a magnézium- és alumíniumtartalmú antacidák. A felszívódó magnéziumsók bradycardiát, a fel nem szívódók hasmenést okozhatnak. Az alumíniumtartalmú vegyületek kedvező módon fokozzák a bikarbonátszekreciót, mellékhatásként obstipációt okozhatnak. Mivel a keletkező magnézium-, illetve alumíniumsók kismértékben felszívódnak a vékonybélből, majd a vesén keresztül ürülnek ki, vesebetegek esetében tartós alkalmazásuk kerülendő.

Az említett mellékhatások miatt terjedtek el a kombinált készítmények, amelyek kisebb mértékben befolyásolják a bélmotilitást; a gyakorlatban elsősorban ez a gyógyszercsoport javasolható savkötő terápiaként.

A hagyományos antacidák tehát kémiai szerkezetük alapján karbonát- és bikarbonátsók (pl. $NaHCO_3$, Ca- vagy Mg-karbonát), alumínium és magnézium-alkáli komplexek (pl. Al- és Mg-hidroxidok), alumínium- és magnézium-foszfátok, valamint a magnézium-triszilikát.

Az antacidák legfőbb terápiás előnye a gyors hatáskezdet – azonnal képesek megszüntetni a gyomorgéget (perceken belül 3,5 fölé emelik a gyomorban a pH-értéket, ami a szabad hidrogénionok 99%-át eliminálja). Hátrányuk a rövid hatástartam, emiatt nem alkalmasak tartós kezelésre.

Gyors hatáskezdetük a refluxbetegséghez társuló nyelőcsőégés, a funkcionális dyspepsia epigasztriális fájdalom szindróma alcsoportjában és heveny gyo-

morégés esetén egyértelmű előny az egyéb savcsökkentő terápiával szemben.

Hatásukat korlátozza a folyamatos fiziológiás savszekréció, illetve a normális gyomorürülés. Éhgyomorra adagolva a folyékony készítmények 20 percig maradnak a gyomorban, étkezést követően ez az időtartam 60 perc is lehet. Mivel étkezést követően akár órákig fokozottabb lehet a gyomorsav szekréciója, a hagyományos antacidák tünetcsökkentő hatását ismételt adagolással biztosíthatjuk.⁷ Az antacidákat gyakran kell adagolni, mivel a gyomor-pH emelkedése erősen serkenti a további savtermelést („rebound hiperszekréció”).⁶ A kevésbé felszívódó nem szisztémás antacidák a várandósság ideje alatt is adagolhatók.^{7,10}

A savellenes kezelés javallatai

Az enyhe refluxbetegség kezelésére a felépítő („step-up”) kezelési mód is javasolható. E séma szerint kezdetben nemgyógyszeres, életmódbeli változtatások, ezek elégtelensége esetén gyógyszeres (progresszív módon egyre erőteljesebb savgátló) kezelés folytatható. Ha az életmódbeli változtatások nem elégségesek a tünetmentességhez, ezek kiegészítésére kezdetben az antacida- és/vagy algináttérápia vezethető be.^{12,13}

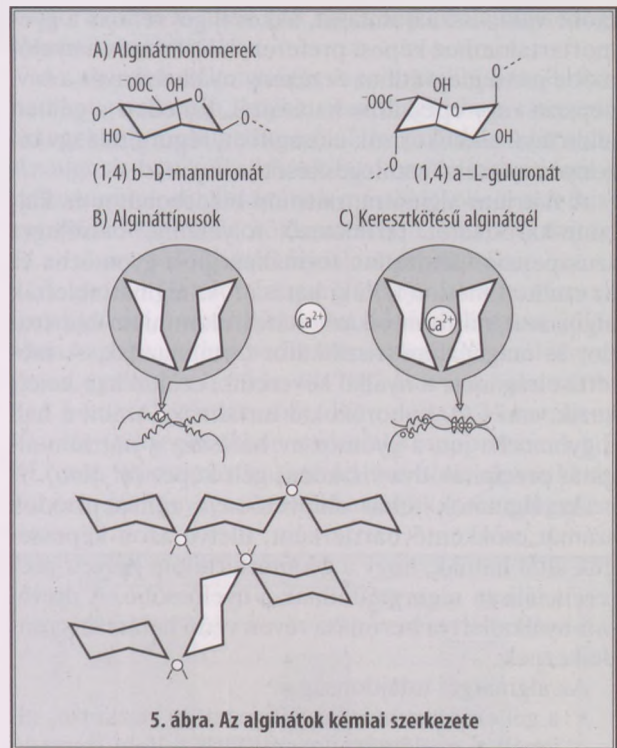
A használt dózis és az adagolás tekintetében ismert, hogy a gyakori kis dózisu antacida hatékonyabb, mint kevesebbszer alkalmazott nagyobb dózis. Ez viszont rontja a betegek együttműködését. A kezelésben rendszerint az étkezéseket követően 1 és 3 órával történő, illetve a lefekvés előtti adagolás javasolható (napi 200–480 mEq).

2. Alginátok a savellenes kezelésben

Az alginátok a refluxbetegség enyhe és közepesen súlyos formáiban alkalmazhatók. A hagyományos antacidákhoz képest, amelyek kémiaiilag semlegesítik a gyomorsavat, az algináttartalmú készítmények elsősorban fizikai módon – azaz nem kémiai vagy farmakológiai úton – hatnak. Ez az egyedi hatásmód biztosítja a hagyományos antacidákhoz hasonló gyors hatáskezdetet, de a hosszabb hatástartamot is.^{7,8,12}

Alginátok és aktív alkotórészeik

Az alginátok legfőbb aktív alkotója a nátrium-alginát (alginsav), egy természetes anyag, melyet bizonyos algafajból ((Phacophyceae, leginkább a *Laminaria hyperborea*-ból) állítanak elő. Nem hagyományos antacidák, leginkább étkezési rostként határozhatók meg. Az alginátok 100–3000 cukromonomerből álló poliszacharidok. Minden alginátmolekulát két cukromolekula alkot, a mannuronát (M) és a guluronát (G); a készítmények alapvetően az L-guluronsav és a D-mannuronsav származékai, 1:4 arányú, glikozid-



kötésű polimerjei. A molekulán belül a monomerek szekvenciája határozza meg az alginát fizikai és kémiai tulajdonságait (a legnagyobb arányban GG dimert tartalmazó alginátok a legalkalmasabbak a gélképzésre, mivel kalciummal reagálva erős keresztkötésű rácsszerkezetet képeznek) (5. ábra).^{3,7,12}

Az alginátokat a nyelőcsőégés, a reflux oesophagitis, a reflux okozta dyspepsia kezelésére javasolhatjuk. Biztonsággal alkalmazhatók a várandós állapot ideje alatt jelentkező panaszok befolyásolására is.¹²

Hatásmechanizmus

A gélképzés az alginátok legfontosabb tulajdonsága. A nátrium-alginát a gyomorsósavval reagálva (nátrium-alginát + HCl → alginsav + NaCl) kicsapódik, híg, viszkózus gélt képezve, mely a gyomortartalom felszínén maradva fizikai barrierként hat annak nyelőcsőbe történő refluxa ellen. A készítményben levő bikarbonát és a HCl reakciója során szén-dioxid-buborékok keletkeznek (nátrium-bikarbonát + HCl → CO₂ + H₂O + NaCl), melyek a gél szerkezetbe csapdába esve lehetővé teszik annak felszíni elhelyezkedését és biztosítják, hogy neutrális pH-jú barrieret képezzen. Az egyes készítményekben jelen levő kalcium-karbonát és sósav reakciójakor szabaddá váló kalciumionok (kalcium-karbonát + HCl → Ca²⁺ + Cl⁻ + H₂O) a guluronát-dimerekkel reagálva erősítik ezt a struktúrát; tartós, keresztkötésű rácsszerkezet képződik, amely ellenáll a gastrooesophagealis reflux esetén jelentkező jelentős nyomásnak. Amennyiben nem tudja megakadályozni a gyomortartalom nyelő-

csőbe való visszaáramlását, akkor a gél refluxa a gyomortartalomhoz képest preferenciális lesz, és a nyelőcsőbe jutva megvédi az érzékeny nyálkahártyát a sav, pepszin vagy epe káros hatásaitól. Emellett a gélben jelen levő alkalikus sók elősegítik a regurgitált sav bizonyos mértékű semlegesítését is.¹²

A nátrium-alginátot, nátrium-bikarbonátot és kalcium-karbonátot tartalmazó folyékony, belsőleges szuszpenzió változatlan formában jut a gyomorba és az említett módon fejti ki hatását. Az algináttabletták algininsavat, nátrium-bikarbonátot, alumínium-hidroxidot és magnézium-triszilikátot tartalmaznak. A tablettá elragáskor a nyállal keveredik, ezáltal hab keletkezik, ami CO₂-buborékokat tartalmaz. Amint a hab a gyomorba jut, a gyomorsav hatására a nátrium-alginát precipitálódva viszkózus gélt képez (6. ábra).^{7,12}

Az alginátok tehát alapvetően a refluxepizódok számát csökkentő barrierként, illetve azon képességük által hatnak, hogy a gyomortartalom helyett preferenciálisan regurgitálódnak a nyelőcsőbe. A nyelőcső-nyálkahártya bevonása révén védő hatással is rendelkeznek.

Az alginátgél tulajdonságai:

- a gél erős struktúrájú, kifejezetten viszkózus, ellenáll a nyelőcsőrefluxszal járó felfele irányuló erőhatásnak;
- a nátrium-alginát mellett a készítmény további összetevői segítik a gél közel neutrális pH-jának fenntartását;
- a gél a gyomorból való kiürülésig a gyomortartalom felszínén marad;
- nem befolyásolja a gyomor működését, illetve a gél alatt elhelyezkedő gyomortartalom pH-ját sem.^{3,7,12}

A gélképződést és annak szilárdságát befolyásoló tényezők

A gélszerkezet integritása, tartóssága és elhelyezkedése határozza meg az alginátok hatékonyságát.

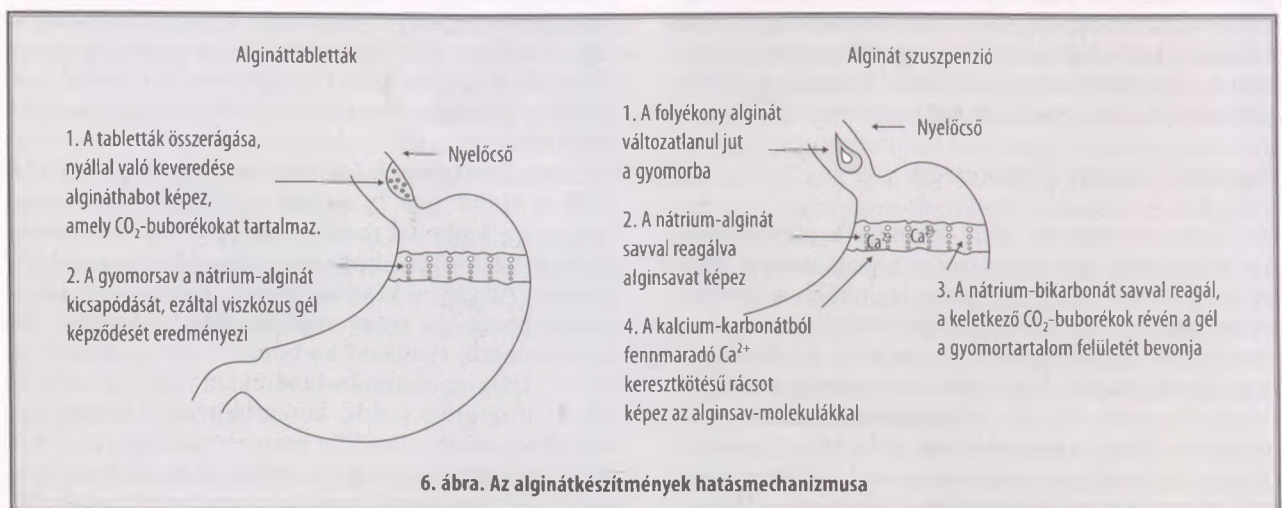
A gélszerkezet erőssége több (intrinszik, és az algininsavtól független, extrinszik) tényezőtől függ. A molekulasúly és az alkotóelemek aránya lényeges belső tényezők: általánosságban, a nagyobb molekulatömeg és a nagyobb guluronsavtartalom fokozottabb viszkózus elasztikus erősségű gélképződést biztosít. A külső tényezők közül egyes kationok hiánya, illetve jelenléte említhető. A kalcium (az algininsav-polimerek kereszt-kötés képzése révén) növeli, az alumíniumtartalom csökkenti a gél erősségét.³

Az étkezésnek a gélképződésre, annak tartósságára való hatását vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a készítmények étkezést követően adagolva a leghatékonyabbak. Éhgyomorra fogyasztva a folyékony készítmény (szuszpenzió) gyomorból való kiürülésének félideje 20 perc. A közvetlenül étkezés előtt vagy étkezés alatt elfogyasztott alginát az élelem folyadékkomponensével egy időben (fél-életidő kb. 30 perc) ürül ki. Fontos azt is tudni, hogy étellelemmel együtt fogyasztva az alginátok nem képesek a gél képzésére. Refluxot kiváltó étkezés után 30 perccel fogyasztva a gélszerkezet kialakul. Ilyen esetekben az alginát gyomorból való ürülése lassabb (az élelem kiürülésének ideje nem változik): az élelem kiürülését követően (átlagosan 180 perc fél-életidővel) ürül.³ Az alginátokat tehát étkezések után és lefekvés előtt adagolhatjuk (10–20 ml szuszpenzió, illetve 1-2 tablettá).

Klinikai hatékonyság

Összehasonlító tanulmányban az alginátok a placebohoz képest lényegesen csökkentették az étkezést követő (p<0,005) és éjszakai (p<0,02) fájdalmat.¹²

Refluxot provokáló étel fogyasztását követően az alginátokat szedő csoport betegeinek 67%-a 15 percen belüli kifejezett tünetcsökkenésről számolt be a placebo csoport 28%-ával szemben. Amennyiben 15 percen belül a készítmény nem volt kellően hatásos, a betegeknek lehetősége volt egy második adag bevitelére is. A második adagra szoruló betegeket is fi-



gyelembé véve a tünetek lényeges mérséklődése 80%-ban jelentkezett; a placebo csoportban ezt az arányt 47%-nak találták.⁵

Az alginátok és a hagyományos antacidák összehasonlítása során az alginátok hasonló mértékben vagy hatékonyabban befolyásolták a refluxtüneteket. Az alginát a nyelőcsőben a savas pH időtartamát lényegesebben csökkentette. Az alginátsuszpenzió a betegek 84%-ában, az alumínium-hidroxid vagy magnéziumtartalmú antacida a betegek 23%-ában volt kedvező hatású. Emellett, a hatáskezdet gyorsabb, a hatástartam hosszabb volt az alginátsuszpenzió esetében. A betegek 65%-ában az alginát a bevételt követően 15 perc alatt megszüntette a tüzmell és fájdalom érzését; a standard antacidák esetében ez az arány 20% körüli volt. A betegek többsége legalább 4 órán át tartó kedvező hatásról számolt be, ez az érték a hagyományos antacidák esetében lényegesen kisebb volt (7. ábra).^{8,12}

Más felmérésben az alginátsuszpenziót az antacidaterápia elégtelensége esetén is hatékonynak találták – ilyen esetekben a betegek 78%-ában mérsékelte a panaszokat.¹⁷

Egy nagy esetszámú (3000 beteg) felmérésben a betegek 94%-a hatékonynak, 95%-a jól tolerálhatónak, 54,7%-a a készítményt „jó”-nak (33,5%-a „elfogadható”-nak) minősítette.⁸

A tünetek lényeges mérséklése mellett az alginátkezelés a reflux oesophagitis endoszkópos jeleinek javulását is eredményezi; az enyhe oesophagitis endoszkópos gyógyulására és a tünetek mérséklésére kifejtett hatása az antacidákéhoz hasonló (8. ábra).¹² A költséghatékonyság tekintetében az alginátsuszpenzió kedvezőbbnek bizonyult.¹³

Az alginátsuszpenzió, H₂RA- és PPI-hatását vizsgálva az alginátkészítmény szinte azonnal csökkentette a nyelőcső savas expozícióját és növelte a gyomor fundusában a pH-értéket. A kóros reflux tekintetében határértéknek minősülő pH < 4 értékek az alginátkezelést követően lényegesen ritkábban jelentkeztek, mint az egyéb kezelési stratégiák esetén (9. ábra).⁶

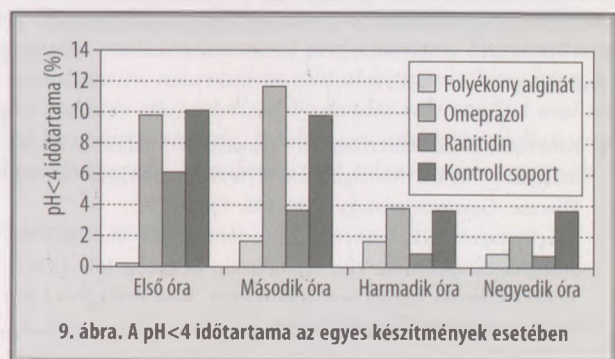
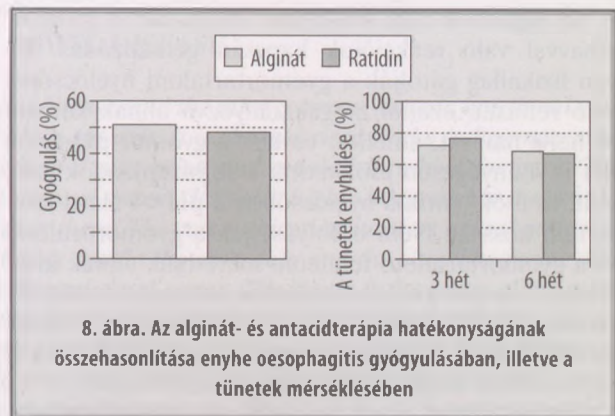
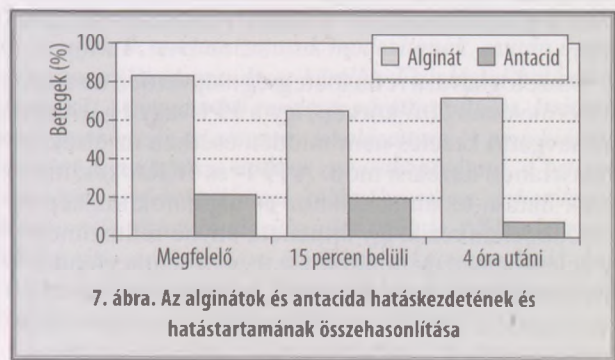
H₂RA és alginát kombinált kezelés hatását refluxbetegekben vizsgálva igazolták, hogy az egyidejű H₂RA-kezelés nem befolyásolja az alginátok gélképzési tulajdonságát, mivel a H₂RA bevitelét követően elégséges mennyiségű sav marad a gyomorban az alginát kicsapódásához és a gél képződéséhez. A terápia a betegek 81%-ában hatékony volt, 62,2%-ban teljes tünetmentességet eredményezett. A kombinált kezelést folytató betegeknél a monoterápiához képest jelentősebben csökkent a fájdalom (a regurgitáció és a tüzmell 79, illetve 67%-ban, monoterápia esetén a betegek 57, illetve 33%-ában mérséklődött).

A H₂RA- vagy PPI-terápia hatására gyógyult reflux oesophagitis relapszusának megelőzésében is hatékonynak bizonyult az alginát; az enyhébb betegségformában szenvedők 85%-ában, a mérsékelt súlyosságú oesophagitis esetek 69%-ában, a súlyosabb

kórformák 56%-ában volt hatékony a relapszus megelőzésében.^{7,9,12,17}

Az alginát hatékonyságát és tolerabilitását refluxtüneteket panaszoló, enyhe oesophagitisben szenvedő betegekben prokinetikummal is összehasonlították. Az alginát hatékonyabbnak bizonyult a cisapridnál a refluxtünetek súlyosságának mérséklésében, a refluxepizódok számának csökkentésében, a napi aktivitást és az alvást befolyásoló fájdalom tekintetében.⁹

A gyomortartalom regurgitációja okozta tüzmell igen gyakori a várandósokban, a nők átlagosan 25%-ában naponta (a harmadik trimeszterben ennél lényegesen gyakrabban, akár 48–79%-ban naponta, 60%-ban hetente) jelentkezhet. Biztonságos és hatékony kezelés szükséges ebben a speciális csoportban. A helyi, nem szisztémás hatásmód miatt az alginátkezelés nem jár lényeges mellékhatásokkal, és adagolása



biztonságos a terhesség és szoptatás időszakában is (más, hatékony savgátló készítmény nem javasolható a terhesség ideje alatt). Az alginátszuszpenzió a második és harmadik trimeszterben levő nők 70–98%-ában csökkentette a refluxtünetek gyakoriságát, időtartamát és súlyosságát. A készítmény tolerálhatóságát kiválóan minősítették.⁹

Mellékhatások és ellenjavallatok

Nincs ismert lényeges mellékhatásuk, a betegek átmeneti teltségérzést, puffadást említhetnek, ami a készítmény hatásmódjából adódó CO₂-képződés következménye. Igen ritkán túlérzékenységi reakció is jelentkezhet.

A kezelésnek nincs ismert ellenjavallata, bár olyan betegeknél, akiknél a többlet nátriumbevitel szövődeményeket okozhat, az alginátokat óvatosan kell alkalmazni (elsősorban vese- és szív-érrendszeri betegeknél).

Összefoglalva, a refluxbetegség alapvetően nem savtúltermeléssel járó kórkép, így a PPI-vagy H₂RA-alapú savgátló kezelés nem minden esetben az elsőként választandó kezelési mód. A PPI- és H₂RA-készítmények hatása az antacidákhoz és alginátokhoz képest később jelentkezik, így átmeneti, enyhe refluxtünetek kezelésében nem minden esetben a legmegfelelőbb kezelési lehetőségek. Emellett, bár erőteljes savszekréció-gátlók, kevésbé befolyásolják a pepszin és epe hatását, melyek a refluxbetegség egyéb kóroki tényezői.

Az alginátok nem klasszikus antacidák; a gyomorsósavval való reakciójuk kapcsán gélképződés révén fizikailag gátolják a gyomortartalom nyelőcsőbe való refluxát, ezáltal megakadályozva annak károsító helyi hatását; emellett emelik a gyomor pH-értékét is. Lényegesen csökkentik a refluxepizódok számát, és csökkentik a nyelőcsőben a pH < 4 alatti időtartam hosszát. Nem befolyásolják a gyomorürülést, és a gyomortartalom felületén maradnak annak ürüléséig. Gyorsan kifejtik hatásukat, hosszas a hatástartamuk, nincs ismert lényeges mellékhatásuk. Várandós állapotban is hatékonyan és gyorsan csökkentik a reflux időtartamát, gyakoriságát és súlyosságát.

Az alginátokat és az antacidákat a refluxbetegség felépítő kezelésének („step-up”) részeként, elsősorban az enyhe kórforma kezelésében javasolhatjuk.

Irodalom

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1383-1391.
2. Boeckxstaens GE: Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; **24**: 821-829.

3. Burkitt V, Jolliffe IG, Sykes J, Dettmar PW: UK alginate suspensions – methodologies for investigating barrier properties. *OESO* 2000, Abstract 26, 75.
4. Chatfield S: A comparison of the efficacy of the alginate preparation Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin* 1999; **15**: 152-159.
5. 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.
6. Gillen D, Wirtz A, McColl KE: Rebound acid hypersecretion after omeprazole is a prolonged phenomenon. *Gastroenterol* 2000; **118**(Suppl. 2A): 230.
7. Hajnal F: Savcsökkentő gyógyszerek használata a háziorsói gyakorlatban. *LAM Extra* 2009; **2**: 5-11.
8. Hutt HJ, Tauber O, Flach D: Alginate in reflux symptoms. Results of a drug monitoring study. *Fortschr Med* 1990; **108**: 598-600.
9. Kutz PO: Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Clin Perspectives in Gastroenterol* 2000; 164-067.
10. Lam SK: Antacids: the past, the present, and the future. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1998; **2**: 641-654.
11. Linares CF, Quintero J, Martínez L, González G: A new antacid drug from activated carbon modified with calcium carbonate. *Materials Letters* 2007; **61**: 2362-2364.
12. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI: Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 669-690.
13. Marrewijk C, Mujakovic S, Franssen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, van Oijen MG, Jansen JB, Grobbee DE, Knottnerus JA, Laheij RJ: Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-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.
14. Moayyedi P, Talley NJ: Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; **367**: 2086-100.
15. Orlando RC, Kay M, Bozyski E, Heizer L, Heizer W: The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; **24**: 873-882.
16. Roman S, Pandolfino JE: Environmental – Lifestyle related factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; **24**: 847-859.
17. Washington N, Wilson CG, Williams DL, Robertson C: An investigation into the effect of cimetidine pre-treatment on raft formation of an anti-reflux agent. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; **7**: 553-559.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi
Kar, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: szhajni75@yahoo.com.

AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA PSZICHIÁTRIAI VONATKOZÁSAI

Dr. Aszalós Zsuzsa

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az irritábilis bél szindróma a leggyakoribb krónikus funkcionális gyomor-bél rendszeri betegség, amely ún. biopszichoszociális kórkép. Az agy-bél tengely kóros működésének következménye, az endogén fájdalomgátlás helyett a fájdalom facilitációja lép fel, a zsigeri érzékelés patológiás mértékben fokozódik és a fájdalomküszöb csökken. A gyomor-bél rendszer egyrészt a független enterális idegrendszer irányítása alatt áll, másrészt szorosan integrálódik a központi idegrendszerhez, és közöttük kétirányú párbeszéd van. E kommunikáció neurális pályákon, immun és endokrin mechanizmusokon keresztül valósul meg. A központi idegrendszeren belül a limbikus rendszernek, azon belül az amygdalának és a cingularis cortexnek van a legfontosabb szerepe, amelyek szorosan kapcsolódnak a prefrontális cortexhez. A zsigeri fájdalom-hálózat központja az insula. Az agy-bél tengely kiemelkedő fontosságú a bél-működés modulálásában. Különböző eredetű jelek, ingerek (hang, látvány, szag, szomatikus és viscerális események, fájdalom) jutnak el az agyhoz, melyeket a memória, a kognitív és affektív mechanizmusok módosítanak, ezután integrálódnak a központi idegrendszer, a gerincvelő, az autonóm és az enterális idegrendszer köreibé. Fiziológiai hatásokat váltanak ki, megváltoztatják a motilitást, szekréciót, immunfunkciót, a gyomor-bél rendszer vérátáramlását. Irritábilis bél szindrómára hajlamosító tényező az elszennvedett erőszakos esemény és az alacsony iskolázottság. A pszichiátriai betegségek közül főleg major depresszióval, szorongásos kórképekkel és pszichoszomatikus zavarokkal társul. A betegek személyiségvonásai közül leggyakrabban a túlzott lelkiismeretességet, perfekcionizmust, túlérzékenységet, a hatékonyságérzés hiányát, a nagyobb szociális megfelelés iránti igényt, neuroticizmust és alexithymiát írják le. Nőkre jellemző a nemi szerepkonfliktus és az alacsony asszertivitás. A betegek kognitív struktúrájára általában a katasztrofizáló gondolkodás, a béltraktus eseményeivel szembeni intolerancia és hipervigilancia jellemző. Kezelésükben az antidepresszánsoknak és pszichoterápiás módszereknek egyaránt fontos szerepük van.

Kulcsszavak: irritábilis bél szindróma, agy-bél tengely, enterális idegrendszer

Aszalós Zs: PSYCHIATRIC ASPECTS OF IRRITABLE BOWEL DISEASE

SUMMARY: The irritable bowel syndrome is a biopsychosocial disease, and the most common chronic functional gastrointestinal disorder. It is a consequence of dysregulation of brain-gut axis. It is characterized by the endogenous pain facilitation rather than inhibition, pathologic gradation of visceral perception and reduced threshold for pain. The gastrointestinal tract is controlled by the independent enteric nervous system. It is also highly integrated to the central nervous system and bi-directional communication exists between them. The communication involves neural pathways as well as immune and endocrine mechanisms. Within the limbic system the amygdala and the cingulate cortex play the main role and their structures are closely associated with the prefrontal cortex. The insula is the centre of the pain-network. The brain-gut axis plays a prominent role in the modulation of gut functions. Signals from different sources (e. g. sound, sight, smell, somatic and visceral sensations, pain) reach the brain. These inputs are modified by memory, cognition and affective mechanisms and integrated within the neural circuits of the central nervous system, spinal cord, autonomic and enteral nervous systems. These inputs produce physiologic effects, such as changes in motility, secretion, immune function, and blood flow to the gastrointestinal tract. The abuse history and the lower educational level are the most common predictive factors of irritable bowel disease. Its most frequent co-morbidities are major depression, anxiety disorders and somatisation illnesses. Exaggerated conscientiousness, perfectionism, oversensitivity, feeling of deficiency in effectiveness, and higher demand for social parity, neuroticism and alexithymia have been detected among their most common personality features. Females are also characterized by gender role conflict and low assertiveness. The patients' cognitive structure is characterized by catastrophizing, intolerance and hypervigilance regarding events of the enteral tract. Both antidepressants and psychotherapy have important roles in their treatment.

Key words: irritable bowel syndrome, brain-gut axis, enteric nervous system

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 25–31.

RÖVIDÍTÉSEK: 5-HT: szerotonin; 5-HTT: szerotonin-transzporter; ACC: anterior cingularis cortex; DTI: diffusion tensor imaging; fMRI: funkcionális MRI; IBS: irritábilis bél szindróma; MCC: medialis cingularis cortex; pACC: perigenualis anterior cingularis cortex; PCC: posterior cingularis cortex; PFC: praefrontalis cortex; sACC: supragenualis anterior cingularis cortex; SSRI: szelektív szerotonin-visszavételt gátló (selective serotonin reuptake inhibitor)

Az irritábilis bél szindróma (IBS) elsősorban a gasztroenterológia tárgy körébe tartozik, hiszen a betegek panaszaiakkal a belgyógyászt vagy a gasztroenterológust keresik fel, azonban a kórkép etiológiája, tünete és kezelése számos átfedést mutat a pszichiátriával. Funkcionális gasztrointesztinális betegség, a világ népességének kb. 20%-át érinti. Az iparosodott országokban a nőkben kb. kétszer gyakoribb, mint férfiakban. A nemi különbségben valószínűleg több tényező játszhat szerepet, így öröklött fiziológiai különbségek a szexuálhormonokat, a stressz-reaktivitást és a gyulladáshoz való hajlandóságot illetően, valamint a fájdalomra, illetve a bélműködés eseményeire adott válaszban meglévő szociokulturális különbségek.⁸ A kórkép lényege a zsigeri észlelés, azaz a viscerális percepció patológiás mértékű fokozódása és a csökkent fájdalomküszöb. A legújabb közlemények arra utalnak, hogy nemcsak zsigeri, hanem kiterjedt szomatikus hyperalgesia is fennáll, s ezek hátterét a központi idegrendszeri és perifériás mechanizmusok spinális és supraspinális szinten történő interakciója képezi.²⁵ A zsigeri és szomatikus hiperszenzitivitás közt lényeges, de nem teljes átfedés van, hátterükben az egyik lehetséges mechanizmus a centrális szenzitizáció, azaz a kóros endogén fájdalommoduláció. Heterotop ingerlés esetén az IBS-betegeknél az endogén fájdalomgátlás helyett a fájdalom facilitációja lép fel.³² Az előbbieken kívül a bél hiperszenzitivitásához vezethet IBS-ben a corticalis hipervigilancia, a gerincvelő szinaptikus eltérései, a viscerális afferensek és a perifériás viscerális receptorok megváltozott működése, valamint mindezek kombinációi.¹⁷ Király és mtsai vizsgálata szerint az IBS valamennyi altípusában a fájdalomküszöb szignifikánsan alacsony fázikus distensio során (amikor a rectosigmoidealis ballon felfúvása nagy sebességgel történik). Ez azt jelenti, hogy IBS-ben az altípustól függetlenül a splanchnicus rendszer hyperaesthesiája áll fenn.¹³

Az IBS klinikai jellemzői a megmagyarázhatatlan hasi diszkomfort vagy fájdalom és a székllettel kapcsolatos kellemetlenségek. Biopszichoszociális kórkép, a bél és az enterális idegrendszer, valamint a központi idegrendszer közötti kommunikáció zavarának, azaz az agy-bél tengely kóros működésének következménye.

Agy-bél tengely

A gyomor-bél rendszer egyrészt a független enterális idegrendszer irányítása alatt áll, másrészt szoro-

san integrálódik a központi idegrendszerhez. Az enterális idegrendszer a gyomor-bél rendszer „kis saját agyának” tekinthető, amely a központi idegrendszer-től függetlenül működik és irányítja a bél motilitását, a szekréciót és egyéb viscerális eseményeket. Fontos szerepet játszik a különböző intesztinális mucosafunkciók szabályozásában, így a mucosa vérellátásában és az epithelialis permeabilitásnak a szabályozásában, valamint a sejtproliferációban; azaz mindazon funkciókban, amelyek az intesztinális barriert fenntartják.¹⁸ A perisztaltikus, szegmentális és keverőmozgások hierarchikusan szerveződő, poliszinaptikus reflexkörök összehangolt excitátoros és inhibitoros működésének eredményei, amelyekben számtalan interneuron vesz részt.³⁴

A központi idegrendszer és az enterális idegrendszer közötti kommunikáció neurális pályákon, immun és endokrin mechanizmusokon keresztül valósul meg. A központi idegrendszeren belül a szervezet fiziológiai homeosztázisának fenntartásában, az autonóm és neuroendokrin funkciók szabályozásában legfontosabb szerepe a limbikus rendszernek, ezen belül a hypothalamusnak van. A limbikus rendszert tekintjük a „viscerális” vagy „emocionális” agynak, mivel a homeosztázis szabályozásán kívül az érzelmi válaszokat is közvetíti. Az emóciók szociális jeleinek (pl. arckifejezés, testtartás) feldolgozásában, egy adott ingerhez valamely érzelm kötésében és az érzelmi memóriában való elhelyezésben a limbikus rendszeren belül az amygdalának van kitüntetett szerepe. A cingularis cortex, amely övet képez a corpus callosum körül, sajátos és egyedülálló sejtszerkezettel, működéssel és kapcsolatokkal rendelkezik. Az elülső része, az anterior cingularis cortex (ACC) integrálja a viscerális, figyelmi és emocionális információkat és szabályozza az indulatokat, szerepet játszik az emocionális kifejezés és az autonóm arousal (készenléti állapot) tudatossá válásában. Folyamatosan monitorozza a szervezet funkcionális állapota és a potenciálisan érzelmi vagy indítékkonzekvenciákkal járó új információk közötti ellentmondásokat, s ha ilyet észlel, informálja a praefrontalis cortex (PFC) területét, ahol döntés jön létre a válaszlehetőségek között. A PFC tehát az affektív folyamatokban érintett neocorticalis régió, amelynek ha a ventromediális része sérül, igen erősen károsodik a döntéshozatal képessége.

Az ACC egy dorzális „kognitív” és egy ventrális „affektív” alegségre oszlik. Az utóbbi a perigenualis ACC (pACC), amely a funkcionális képalkotókkal végzett vizsgálatok szerint bármilyen típusú érzelmi

ingerre rutinszerűen aktiválódik. A jelenlegi eredmények szerint ez lehet a „monitorozórendszer”.¹

Az ACC dorzális „kognitív” alegysége valamivel hátrébb és kaudálisabban található, medialis cingularis cortexnek (MCC) is nevezik. Ez kapcsolódik a figyelmi folyamatokhoz és döntéshozatalhoz, azaz azon válasz kiválasztásához, amelyet az adott viscerális esemény megkövetel. Aktiválódása a viscerális fájdalom során a félelem magas szintjével jár együtt.¹⁶

A posterior cingularis cortex (PCC) akkor aktiválódik, ha szociális fenyegetettség, bármilyen kellemetlen vagy károsító noxa, ezen belül viscerális vagy szomatikus fájdalom vagy más, a homeosztázist veszélyeztető biológiai fenyegetés (hideg levegő, éhség, hypoglykaemia) jelenik meg. Felszálló információt kap a thalamusból, az insulából, de a régió aktivitását módosítják az amygdala és a locus caeruleus aszcendáló noradrenerg projekciói is.²⁷

A fentiekkel szemben a fájdalom és arousal gátlását jelzi a közvetlenül a genu corporis callosi fölött elhelyezkedő supragenualis anterior cingularis cortex (sACC) és a szomszédos medialis praefrontalis cortex aktiválódása, amely az arousal és fájdalom negatív feedback szabályozásában vesz részt.²⁷

A fájdalom érzékelése aktív folyamat, amelybe beletartoznak a szenzoros, emocionális és kognitív tapaszlatok is. A viscerális fájdalmat a tractus spinothalamicus, spinoreticularis és spinomesencephalicus vezeti, ezeken keresztül jön létre a fájdalomra adott reflexes válasz (elkapja a kezét a forró sütőtől), az affektív válasz (dühös lesz) és a motivációs válasz (gyorsan hideg víz alá tartja a megégetett ujját).

A viscerális fájdalom hálózatának centruma az insula, amelynek közvetlen összeköttetése van a thalamusszal, PFC-vel, az elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros cortexszel és az ACC-vel. *Moisset és mtsai* egy új technikát alkalmazva (diffusion tensor imaging – DTI, amely azon alapul, hogy a molekulák random módon, a diffúzió által vezérelten mozdulnak el, és ezáltal a fehérállomány anatómiai kapcsolatai *in vivo* három dimenzióban láthatók) igazolták, hogy zsigeri fájdalom esetén (jelen esetben rektális distensio alatt) az insula a leggyakrabban aktiválódó struktúra.²¹

A fájdalomfolyamatban a gerincvelő szintjén alapvető a hátsószarv neuronjainak válaszkészsége. Jelenleg azt feltételezik, hogy ezt szinergista módon tudják befolyásolni a perifériás és centrális facilitáló és gátló hatások. A hátsó szarv neuronjainak hiperszenzitivitását a viscerális struktúrákból jövő perifériás impulzusok és az agyból a gerincvelőbe irányuló leszálló facilitáció tartja fenn, s az utóbbi – amelyben a pszichés faktorok meghatározók – lehet részben felelős a fájdalom állandósulásáért.²⁵

Az agy a zsigerből induló afferens fájdalomjeleket is módosítja azáltal, hogy a gerincvelőbe ún. „diszpergáló” gátló szignálokat küld. Ezek a gátló efferens jelek direkt és indirekt módon jutnak a pontomedul-

laris hálózatba, ahonnan azután az opioiderg, szerotoninerg és noradrenerg rendszeren keresztül érik el a gerincvelő hátsó szarvát, s ott preszinaptikusan gátlják a zsigeri afferens fájdalomszignálokat. Mivel a cingularis cortex és az amygdala viscerális, figyelmi és emocionális információkkal is rendelkezik, gátló efferens üzeneteik diszperzióját kognitív, emocionális és magartási faktorok is közvetíthetik.¹⁰

Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy míg a gyuladásos bélbetegségben szenvedőknél az inhibitoros corticolimbicus rendszerben megfelelő aktivitás van azért, hogy hatékonyan gátolhassa a fájdalmat, ugyanez az irritábilis bél szindrómában szenvedőknél hiányzik.²⁰ Ez azt jelenti, hogy az IBS-ben (és más fájdalomszindrómában) szenvedők nemcsak túlérzékenyek a fájdalomra, hanem az endogén fájdalomgátló rendszer kóros működése miatt a fájdalom kiváltotta fájdalomredukció is csökkent náluk.¹²

A viscerális afferens szignálokat és az intesztinális motoros funkciókat az ezek aktivitását módosító magasabb corticalis központokkal tehát az agy-bél tengely kapcsolja össze. A neurális transzmissziót számos neurotranszmitter és neuromodulátoros anyag biztosítja. Idetartozik, pl. a corticotrop releasing hormon (CRH), a vazóaktív intesztinális peptid (VIP), a kalicitonin génhez kapcsolt polipeptid (CGRP), az acetilkolin (ACh), a P-anyag, a nitrogén-monoxid (NO), a kolecisztokinin és az enkefalinok. A gyomor-bél rendszer egyik fő neurotranszmittere a szerotonin (5-HT), amely – mai tudásunk szerint – kulcsszerepet játszik az IBS patogenezisében. Különösen két receptora, az 5-HT₃- és az 5-HT₄-receptor nagyon lényeges a gyomor-bél működés szabályozásában. Az 5-HT₃ receptorok izgalma az emésztőrendszer aktivációját eredményezi, amely fokozott motilitásban és szekrécióban nyilvánul meg, az 5-HT₄-receptor pedig a perisztaltikus reflexben játszik szerepet.²⁴ A szervezet 5-HT-tartalmának több mint 95%-a a bélben van, s itt a koncentrációja nagyobb, mint az agyban. A cerebrumon belül különösen nagy mennyiségben található meg azokban a nucleusokban, amelyek az endorfin közvetítette analgéziamechanizmushoz tartoznak. Ez a rendszer – úgy gondoljuk – kapuként működik és az afferens szignálok hátsó szarvi folyamatait modulálja.²⁹

Nemcsak az 5-HT-nek és receptorainak, hanem a szerotoninerg aktivitást szabályzó 5-HT-transzporternek (5-HTT) is fontos szerepe van abban, hogy a bél-szignálok milyen hatással vannak az emóció-reguláló agyi régiókra. Az 5-HTT gén polimorfizmusa egy hosszú (l) és egy rövid (s) formát hoz létre, amely befolyásolja az 5-HTT expresszióját és funkcióját. Az „s” alléllal rendelkezőknek jelentősen nagyobb esélyük van arra, hogy ismétlődő felnőttkori stressz vagy gyermekkori trauma esetén major depresszióban betegedjenek meg. Ezekben az egyéneknél félelemkeltebb stimulusra erősebb lesz a félelemre és szorongásra jellemző viselkedés, és fMRI-vel nagyobb amygdala-

aktivitás igazolható. Ugyanígy, ha colorectalis distenziót alkalmaznak, a megfelelő cerebrális területek regionális vérátáramlása szignifikánsan nagyobb, mint az „l” alléllal rendelkezők esetében.³

Az agy-bél tengely felelős azért is, hogy különböző egyéb eredetű ingerek (hang, látvány, szag, szomatikus és viscerális események) befolyásolni tudják a bélfunkciót. Ezeket a beérkező jeleket a memória, kognitív és affektív mechanizmusok módosítják, azután integrálódnak a központi idegrendszer, a gerincvelő, az autonóm idegrendszer és az enterális idegrendszer köreiben. Fiziológiai hatásokat váltanak ki, pl. megváltoztatják a motilitást, szekréciót, immunfunkciót, a gyomor-bél traktus vérátáramlását. A limbikus rendszer a béllal az autonóm idegrendszer útján mintegy emocionálisan kommunikál.¹⁸

Az agy-bél tengely kóros működése IBS-ben az autonóm működést is érinti. A kutatási eredmények egyelőre ellentmondásosak, de összességükben fokozott szimpatikus és csökkent paraszimpatikus aktivitásra utalnak.²²

A moduláló rendszerek aktivitása perifériás és centrális eseményektől függ. A stressz, a szorongás, bizonyos emlékek növelik a fájdalom észlelését, míg a kikapcsolódás, relaxáció vagy a hipnózis csökkenti a perceptuális szenzitivitást.¹⁸

A gyomor-bél rendszer és a központi idegrendszer között tehát kétirányú kapcsolat van, amely leegyszerűsítve abban nyilvánul meg, hogy pl. stressz-szituációban fokozódik a bélmotilitás és a zsigeri szenzitivitás, és fordítva, a viscerális aktivitás bizonyos agyi területek aktiválódásával jár, ami pl. a viscerális fájdalmat kísérő szorongást magyarázza.¹⁶

Az eddig sem egyszerű és világosan átlátható kapcsolati rendszert, a moduláló hatások és feedback mechanizmusok szövevényét tovább bonyolítja a féltekei lateralizáció kérdése. Mivel a negatív érzelmi állapot (pl. szomorúság) a szomatikus fájdalomérzékelést fokozza, a pozitív érzelmi állapot pedig a fájdalom iránti toleranciát növeli, *Coen és mtsai* negatív emocionális ingert (szomorú zenét) hallgattattak a vizsgálatban részt vevőkkel és ezalatt fájdalmas vagy nem fájdalmas, de kellemetlen ingert (oesophagus-distensio) alkalmaztak. Negatív érzelmi helyzetben a jobb féltekei dominancia egyértelmű volt az fMRI-vizsgálat szerint. Az IBS-ben szenvedő betegek jobb elülső insularis aktivitása ugyanakkor szignifikánsan kisebb volt, mint a kontrolloké. Mivel pedig az érzelmek tudomásul vételét a jobb insula és jobb ACC interoceptorokon keresztül integrálja, a fenti eredmény azt bizonyítja, hogy az IBS-betegek ezen interoceptív folyamata sérült.¹

IBS-re hajlamosító tényezők

IBS-ben – mint általában a pszichoszomatikus megbetegedésekben – igen gyakori a beteg anamnézisében az elszenvedett erőszakos esemény. Az IBS-bete-

gek és egyéb funkcionális gasztrointesztinális kórképekben szenvedők 50%-a viselt el fizikai vagy szexuális bántalmazást, s a legsúlyosabb inzultust elszenvedők között (nemi erőszak, életveszély) szignifikánsan több az IBS, mint az organikus betegség. Fontos előrejelzőnek tekintik a főleg 16 éves kor előtt elszenvedett testi vagy lelki agressziót, valamint az alacsony iskolázottságot.³¹ Ugyanakkor a szexuális erőszak elszenvedése nem specifikus, a pszichiátriai betegek 1/3-ánál leírják és az átlagnépességben a nők között 9%-ban fordul elő, tehát itt nem oki tényezőről van szó, hanem általános sérülékenységre predisponál a pszichiátriai zavarokat illetően.³⁰

Komorbiditás egyéb pszichiátriai betegségekkel

Az irodalom 38–100%-ban adja meg az IBS és a pszichiátriai megbetegedések közötti kapcsolat arányát. Az ilyen arányú együttes előfordulás alapján felmerül annak a lehetősége is, hogy az ok a hasonló genetikai háttérben keresendő.⁶ Ezt a feltételezést erősítheti meg az 5-HTT korábbiakban tárgyalt gén polimorfizmusa is. Leggyakrabban major depresszióval társul, s a major depressziósok 27%-ában mutatható ki IBS. A szorongásos kórképek közül a pánikbetegség és a poszttraumás stressz betegség fordul elő leggyakrabban, a pszichoszomatikus zavarok közül pedig a krónikus medencefájdalom, fibromyalgia, szexuális működészavar, funkcionális szívpanaszok, a differenciálatlan szomatizációs kórkép és a krónikus fáradtság szindróma.^{26,30}

Személyiségvonások, pszichés mechanizmusok

Egyértelmű, hogy IBS-ben a pszichológiai tényezőknek igen nagy a jelentőségük. A személyiségvonások közül leggyakrabban a túlzott lelkiismeretességet, perfekcionizmust, túlérzékenységet, a hatékonyságérzés hiányát, a nagyobb szociális megfelelés iránti igényt írják le. Nőknél a perfekcionizmus a testi funkciókra is vonatkozik („minden vonatkozásban teljesen egészségesnek kell lennem”), rájuk jellemző a nemi szerepkonfliktus és az alacsony asszertivitás.

Az orvosilag nem magyarázható kórképek kognitív modellje szerint IBS-ben (ugyanígy, mint a krónikus fáradtság szindrómában) igen magas a neuroticizmus szintje. Ez olyan mechanizmusokkal jár, amelyek a tünetek állandósulásához vezetnek. Erősen összefügg az ártalomelkerülő viselkedéssel, és irreálisan nagy figyelem alakul ki a szomatikus „veszélyszignálokra” (fájdalom, félelem). IBS-betegeket, organikus gyomor-bél rendszeri betegségben szenvedőket, depressziósokat és egészséges kontrollokat összehasonlítva az IBS-betegek betegségfóbiája, hipochondriája és a testi eseményekre való figyelése a legnagyobb. *Circulus viciosus* alakul ki, ugyanis szomatikus betegséget feltételezve a beteg jobban odafigyel a testi tünetekre, így erősebben észleli azokat, ezáltal a testi

ok feltételezése megerősödik benne. A tünetek iránti hipervigilancia, azaz kóros figyelemfokozódás a szomatikus hiperszenzitivitás jelentős prediktív faktora.²⁶

Hipervigilancia azonban nemcsak a testi tünetek iránt áll fenn, hanem általában a negatív információkkal, negatív életeseményekkel, valamint a szociális fenyegetést hordozó tartalmakkal kapcsolatban is. Ennek hátterét a saját egészségért való aggodás és a hiányos megküzdési stratégiák adják.²³ A szociális fenyegetés iránti szenzitivitás olyan emóciók fokozásával növeli a betegség iránti sebezhetőséget, mint pl. a szégyen vagy a zavarba esés.¹⁹

A negatív életeseményekre ezek a betegek nagyobb stresszválaszt adnak. A pszichés szenzitivitást az jelenti, hogy egy előzőleg megismert negatív stimulusra a küszöb alacsonyabbá válik, és így legközelebb erősebb válasz alakul ki ugyanolyan erősségű ingerre. Bizonyos centrális mechanizmusok, pl. a szervi működésre irányuló szelektív figyelem, a szorongás, depresszió, stressz, az egészséges fájdalomgátlás visszatorzulása az érzékelési küszöböt tovább csökkentik. Így lehetséges, hogy a beteg a normális szintű ingert fájdalomként értékeli. Az IBS-ben szenvedőkre jellemző a bélrendszer eseményeivel szembeni intolerancia, a katasztrófizálásra való hajlam és az elkerülő viselkedés. A katasztrófizálás az a gondolkozási torzítás, amikor egy többé-kevésbé kellemetlen élményt valaki tragédiaként, katasztrófaként értékeli. Korábbi fMRI-vizsgálatok igazolták, hogy a katasztrófizáló gondolkodás fordítottan arányos azon cerebrális corticalis területek aktivitásával, amelyek a leszálló fájdalomgátló hálózathoz tartoznak.⁵

Számos bizonyíték van a tanult „betegként való viselkedés”-re is.² A betegként való viselkedés akkor maladaptív, ha a betegséghez képest aránytalan a képességsökkenés, ha a beteg befolyásolhatatlanul keresi a betegség meglétének bizonyítékait, s emiatt orvostól orvosig jár, másoktól remél segítséget, ugyanakkor önmaga az egészséges életmódot negligálja, viselkedése arra irányul, hogy felmentést kapjon a munka és a családi kötelezettségek alól, erős az orvos iránti függőségi igénye.⁷ A maladaptív megküzdési stílus kapcsolati konfliktusokhoz vezethet, negatív hatású a rokon és baráti kapcsolatok minőségére. Így a beteggel – miközben fokozott a támogatottság iránti igénye – mások egyre kevésbé támogatóvá válnak.⁴ Kovács vizsgálatai is azt támasztják alá, hogy az IBS-betegek személyiségére a rendellenes működésű attitűdök fokozott jelenléte jellemző, súlyosabb depressziós tüneteket mutatnak és a szorongásuk is nagyobb fokú, mint a gyulladási bélbetegségekben szenvedőké. Megküzdési stratégiájukra a passzív elkerülő mechanizmusok jellemzők.^{14,15}

A személyiségjegyek közül szintén szignifikánsan gyakrabban fordul elő az IBS-betegeknél az alexithymia, azaz az érzelmek, hangulat, vágyak kifejezésének képtelensége szóban vagy más kommunikatív módon. Ugyanígy, mások érzelmi kifejezéseit sem képesek

megfelelően megérteni. Az alexithymia tehát az érzelem kognitív folyamataiban való hiányt jelenti. Az erősen alexithymiás egyének emocionálisan stresszeltebbek, a viscerális eseményekre intenzívebb arousall válaszolnak. Ez fordítva is igaz, azaz az affektív stimulusnak kognitív szinten kevésbé vannak tudatában, de a stimulus viscerális szinten erős arousalt vált ki.¹¹

Kapcsolatot találtak a pszichés faktorok és az IBS kezdete, illetve exacerbációja között is.³⁵ Spence és mtsa 620 *Campilobacter*-gastroenteritises beteget követett 3–6 hónapon keresztül, akik közül 49-nél lépett fel ezalatt IBS. Azokban volt nagyobb az IBS kialakulásának valószínűsége, akikben szorongás vagy depresszív tendencia mellett magas és gyakran irreális volt a perfekcionizmus szintje, neuroticizmus, somatizációs hajlam és stressz, a betegséggel kapcsolatos hiedelmek negatívak voltak (katasztrófizálás), magatartásukra a „minden vagy semmi” viselkedés volt jellemző (a gastroenteritis akut szakában nem voltak hajlandók csökkenteni aktivitásukat, majd a krónikus szakban túlzott volt a betegként való viselkedésük).²⁸

IBS-ben szenvedő betegek pszichiátriai kezelése

Mint általában a viscerális fájdalom-szindrómákban, IBS-ben is a triciklusos antidepresszánsok jelentik az első vonalat a gyógyszeres kezelés terén. Legtöbbször kisebb dózisa van szükség, mint depresszió kezelésekor, ami arra utal, hogy a terápiás hatékonyság független az antidepresszív hatástól. Legtöbbet vizsgált szer az amitriptylin, amely antikolinerg hatása miatt különösen a hasmenéssel járó formában hatásos. Kevesebb mellékhatása van az imipraminnak és clomipraminnak. A szelektív szerotonin-visszavétel-gátlókkal (SSRI) kapcsolatban még nem született kellő mennyiségű kettős vak, placebokontrollált vizsgálat. Az eddig közölt adatok szerint a citalopram a hasi fájdalmat és puffadást enyhíti, de nincs hatással a rectalis szenzitivitásra. Egy másik vizsgálat szerint súlyos, terápiarezisztens IBS-betegek életminősége paroxetin-kezelésre javult.²⁴ A szerotonin- és noradrenalin-rendszerre is ható mirtazapin különösen a lesóványodott és insomniában szenvedő IBS-betegekben lehet hatékony. A venlafaxin (szerotonin- és noradrenalin-visszavételt gátló) emeli a stimulált fájdalom küszöbét, bizonyos krónikus fájdalommal járó kórképekben javasolják. A buspiron (anxiolitikum) a gyomortónus csökkentésével lehet kedvező hatású.³³ Ugyancsak kedvezők a tapasztalatok tianeptine-nel (atípusos triciklusos, a szelektív szerotonin-visszavételt fokozó antidepresszáns), különösen a hasmenéses IBS-formákban.

A nem gyógyszeres kezelések közül jó eredményekről számolnak be a relaxációs eljárásokkal, bio-feedback kezeléssel, hipnózissal, interperszonális pszichoterápiás módszerekkel, rövid, dinamikus pszichoterápiával, valamint a kognitív pszichoterápi-

ával kapcsolatban. Ez utóbbiban az egészséggel, betegséggel, emésztőrendszerrel kapcsolatos téves hiedelmek, a diszfunkcionális gondolkozásmód korrekciója, a stressz-menedzselés és az aktivitástervezés (fokozatos visszatérés az IBS előtti korszak tevékenységeire, étkezési idő, ételek minőségének tervezése) áll előtérben.⁹ A téves hiedelmek közül a katasztrofizálás megszüntetése áll első helyen. Erről korábbi fMRI-vizsgálatok kimutatták, hogy fordítottan arányos azon corticalis régiók aktivitásával, amelyek a leszálló fájdalomgátló hálózathoz tartoznak.²⁵ A betegeket fel kell világosítani a betegség biopszichoszociális természetéről, arról, hogy milyen tények szólnak a súlyos organikus betegség ellen, rá kell világítani a stressz szerepére. Ha a beteg naplószerű tünetmegfigyelést végez, önmaga is látja, hogy panaszainak roszszabodása és javulása milyen egyéb hatásokkal hozható összefüggésbe. Csökkenteni kell a betegséggel kapcsolatos stigmatizációt és önvád érzését, ugyanakkor növelni az önbecsülésüket. Fontos tudni, hogy a szomatizáló betegek számára a magyarázat, megerősítés, támogatás, vagyis a szupportív jellegű pszichoterápia hatékonyabb lehet, mint a speciálisabb pszichoterápiaformák. A kórelőzményben szereplő hajlamosító tényezők, a komorbid pszichiátriai kórképek, a beteg személyisége, a korábbi és aktuális életesemények ismeretében dönthető el, hogy szüksége van-e speciális pszichoterápiára (az előbb említettekén kívül még család- vagy csoportterápia lehetősége is szóba jön), illetve gyógyszeres kezelésre.³⁰

Irodalom

1. Coen SJ, Yaguez L, Aziz Q, Mitterschiffthaler MT, Brammer M, Williams SC, Gregory LJ: Negative mood affects brain processing of visceral sensation. *Gastroenterology* 2009; **37**: 253-261.
2. Deary V, Chalder T, Sharpe M: The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: A theoretical and empirical review. *Clinical Psychology Review* 2007; **27**: 781-797
3. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M: Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distension. *Neuroimage* 2009; **47**: 946-951.
4. Gerson MJ, Gerson CD, Awad RA, Dancy C, Poitras P, Porcelli P, Sperber AD: An international study of irritable bowel syndrome: Family relationships and mind-body attributions. *Social Science & Medicine* 2006; **62**: 2838-2847.
5. Goodin BR, McGuire L, Allshouse M, Stapleton L, Haythornthwaite JA, Burns N, Mayes LA, Edwards RR: Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences. *J Pain* 2009; **10**: 180-190.
6. Hagymási K, Tulassay Zs: Az irritábilis bél szindróma genetikai háttere. *Orv Hetil* 2006; **147**: 1167-1170.
7. Halpert A, Drossman D: Biopsychosocial issues in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39**: 665-669.

8. Heitkemper M, Jarrett M: Irritable bowel syndrome: Does gender matter? *J Psychosomatic Research* 2008; **64**: 583-587.
9. Hutton J: Cognitive behaviour therapy for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 11-14.
10. Jones MP, Dille J, Drossman D, Crowell MD: Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterology & Motility* 2006; **18**: 91-103.
11. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S: Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain* 2007; **132**: 252-263.
12. King CD, Wong F, Currie T, Mauderli AP, Fillingim RB, Riley JL 3rd: Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with irritable bowel syndrome and temporomandibular disorder. *Pain* 2009; **143**: 172-178.
13. Király A, Csizmadia C, Illés A, Undi S: A visceralis hyperaesthesia vizsgálata irritábilis bél szindrómában. *Orv Hetil* 2006; **147**: 421-426.
14. Kovács Z: Gasztroenterológiai betegségek pszichometriai vizsgálata. Funkcionális és organikus zavarok összevetése. PhD értekezés. Semmelweis Egyetem. Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola 2007.
15. Kovács Z, Kovács F: Depressziós és szorongásos tünetek, megküzdési stratégiák irritábilis bél szindrómában és gyulladáshoz vezető bélbetegségben. *Psychiat Hung* 2007; **22**: 212-221.
16. Lane RD, Waldstein SR, Chesney MA, Jennings JR, Lavallo WR, Kozel PJ, Rose RM, Drossman DA, Schneiderman N, Thayer JF, Cameron OG: The rebirth of Neuroscience in psychosomatic medicine, Part II: Clinical applications and implications for research. *Psychosomatic Medicine* 2009; **71**: 135-151.
17. Lawal A, Kern M, Sidhu H, Hofmann C, Shaker R: Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006; **130**: 26-33.
18. Mach T: The brain-gut axis in irritable bowel syndrome – clinical aspects. *Med Sci Monit* 2004; **10**: 125-131.
19. Martin M, Chapman SC: Cognitive processing in putative functional gastrointestinal disorder: Rumination yields orientation to social threat not pain. *Eur J Pain* 2009; **14**: 207-213.
20. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, Labus J, Mandelkern MA, Naliboff BD, Chang L: Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005; **115**: 398-409.
21. Moisset X, Bouhassira D, Denis D, Dominique G, Benoit C, Sabate JM: Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: A visceral pain network. *Eur J Pain* 2010; **14**: 142-148.
22. Posserud I, Ersryd A, Simren M: Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 2830-2838.
23. Posserud I, Svedlund J, Wallin J, Simren M: Hypervigilance in irritable bowel syndrome compared with organic gastrointestinal disease. *J Psychosomatic Research* 2009; **66**: 399-405.
24. Pregon I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Z: Az irritábilis bélszindróma kezelésének új lehetőségei. *Orv Hetil* 2007; **148**: 923-928.

25. **Price DD, Craggs JG, Zhou Q, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME:** Widespread hyperalgesia in irritable bowel syndrome is dynamically maintained by tonic visceral impulse input and placebo/nocebo factors: Evidence from human psychophysics, animal models, and neuroimaging. *Neuroimage* 2009; **47**: 995-1001.
26. **Riedl A, Maass J, Fliege H, Stengel A, Schmidtman M, Klapp BF, Monnikes H:** Subjective theories of illness and clinical and psychological outcomes in patients with irritable bowel syndrome. *J Psychosomatic Research* 2009; **67**: 449-55.
27. **Ringel Y, Drossman DA, Leserman JL, Suyenobu BY, Wilber K, Lin W, Whitehead WE, Naliboff BD, Berman S, Mayer EA:** Effect of abuse history on pain reports and brain responses to aversive visceral stimulation: an fMRI study. *Gastroenterology* 2008; **134**: 396-404.
28. **Spence MJ, Moss-Morris R:** The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut* 2007; **56**: 1066-1071.
29. **Talley NJ:** Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; **358**: 2061-2068.
30. **Túry F, Újszászy L:** Pszichológiai vonatkozások, pszichoterápiás lehetőségek irritábilis bél szindrómában. *LAM* 2000; **10**: 336-343.
31. **Weijenborg PT, Gardien K, Toorenvliet BR, Merkus JW, ter Kuile MM:** Acute abdominal pain in women at an emergency department: Predictors of chronicity. *Eur J Pain* 2010; **14**: 183-188.
32. **Wilder-Smith CH, Robert-Yap J:** Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 3699-3704.
33. **Williams M, Budavari A, Olden KW, Jones MP:** Psychosocial assessment of functional gastrointestinal disorders in clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39**: 847-857.
34. **Wood JD:** Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; **24**: 149-158.
35. **Woodman CL, Breen K, Noyes R Jr, Moss C, Fagerholm R, Yagla SJ, Summers R:** The relationship between irritable syndrome and psychiatric illness. *Psychosomatics* 1998; **39**: 45-54.

Levelezési cím: Dr. Aszalós Zsuzsa
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: aszalos@bel2.sote.hu

**LVI. DUNÁNTÚLI
 BELGYÓGYÁSZ
 VÁNDORGYŰLÉS**

2011. május 26–28.
 Velence Resort & Spa Hotel

BŐVEBB INFORMÁCIÓ: www.congresstravel.hu/belgyogyasz2011

TUDOMÁNYOS PROGRAM:

1. Egészségpolitikai Kerekasztal
2. „Bepillantás a Varázsgömbbe”. A belgyógyászat diagnosztikai és terápiás jövőképe. (Laboratóriumi diagnosztika, hepatológia, gasztroenterológia, kardiológia, endokrinológia, onkológia)
3. Komplex belgyógyászati gondolkodás
4. Szabadon bejelentett előadások
5. Fiatalok Fóruma

A PRIMER BILIARIS CIRRHOSIST KÍSÉRŐ FÁRADTSÁG

Dr. Aszalós Zsuzsa

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Primer biliaris cirrhosisban a betegek 75–85%-a számol be az életminőséget rontó fáradtságról. Ennek oka egyelőre nem tisztázott, etiológiája valószínűleg sokfaktoros, markerként rosszabb prognózist jelez. A központi idegrendszer oki szerepére utal az izmok centrális aktiváltságának, az intracorticalis inhibíciónak és intracorticalis facilitációnak a csökkenése, a bazális ganglionok funkcionális eltérései. Az autonóm idegrendszer károsodásának egyik legérzékenyebb jele a szívfrekvencia variabilitásának csökkenése, amely az ortosztatikus intoleranciával együtt összefüggést mutat a fáradtsági szinttel. Igazolták a fáradtsággal kapcsolatba hozható gyulladáscsökkentő citokin, az IL-6 mennyiségének növekedését. A progeszteronmetabolitok közül az allopregnanolon és izopregnanolon szintje szignifikánsan magasabb. Ezek a neuroinhibitoros szteroidok a GABAA-receptorok allosterikus modulátoraként váltanak ki fáradtságot. A plazma aminosav-összetételének megváltozása alapján úgy tűnik, hogy a tirozin némileg protektív a fáradtsággal szemben. Az izmok részéről a pH-regenerálódási kapacitás merül ki gyorsan. Nem elhanyagolhatók a pszichés komponensek, a komorbid betegségek és a kezelésük következményei sem. A primer biliaris cirrhosishoz társuló fáradtság kezelése nem megoldott, gyógyszeres és mozgástréninggel való próbálkozások ismertek.

Kulcsszavak: primer biliaris cirrhosis, fáradtság

Aszalós Zs: FATIGUE ASSOCIATED WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

SUMMARY: In patients with primary biliary cirrhosis fatigue occurs in 75–85% and this symptom impairs their quality of life. Its cause is unclear yet, its etiology has probably multiple factors, and as a marker it indicates more unfavorable prognosis. The central nervous system plays a possible role, as the central activation of peripheral muscles, the intra-cortical inhibition and facilitation are decreased and dysfunctions of basal ganglia are detected. Abnormalities in the heart rate variability are important markers of the autonomic dysfunction. Decreased heart rate variability and the orthostatic intolerance are correlated significantly with fatigue. The level of inflammatory cytokine IL-6, proved to be associated with fatigue, is increased. Among the metabolites of progesterone, the levels of allopregnanolone and isopregnanolone are significantly increased. These neuroinhibitory steroids induce fatigue as allosteric modulators of GABAA receptors. According to abnormalities in plasma amino acid pattern, increased tyrosine concentration may protect against fatigue. In the peripheral muscles, the regeneration capacity of pH is quickly exhausted. In addition, we have to note the consequences of psychological components, comorbidities, and their therapy. To date there is no specific treatment for fatigue in primary biliary cirrhosis; different drugs and training exercises have been tested.

Key words: primary biliary cirrhosis, fatigue

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 32–36.

A krónikus, autoimmun eredetű, cholestasissal jellemzett, progresszív lefolyású primer biliaris cirrhosisnak (PBC) – mint annyi más krónikus betegségnek – egyik legjellemzőbb tünete az állandó, nem fizikai vagy szellemi terhelés által kiváltott fáradtság. Ez az az állapot, amit fizioiógias körülmények között mindenki ismer, és mint betegségtünettől minden orvos találkozik vele, mégis okáról, természetéről és kezeléséről nagyon keveset tudunk. Egyes felmérések szerint az átlagnépesség 25%-a állandóan fáradtnak érzi magát, és az alapellátásban megjelenő betegek 10%-ában ez a legfőbb panasz.¹²

A PBC leggyakrabban idősebb középkorú nőknél (50–60 év) fordul elő, az USA-ban prevalenciája

150–400/1 millió, éves incidenciája 27/1 millió.¹ Magyarországon a PBC-s betegek számát valamivel több mint 5000-re becsülik. Kezeletlen esetben a túlélési idő 7,5–16 év, ez jelentősen meghosszabbodott az urzodezoxikólsav (UDCA) -terápia, illetve a májtranszplantáció bevezetése óta. A két leggyakoribb és egyben legkevésbé befolyásolható tünete a fáradtság (a betegek 75–85%-át érinti) és a viszketés (70%-ban észlelik), amelyek az élet minőségét rendkívüli módon ronthatják.

PBC-ben a fáradtság egyértelműen patológiás, mert nincs összefüggésben a túleröltetéssel, és nem javítja a pihenés. Nem találtak összefüggést a fáradtsági szint és a betegség szövettani stádiuma, a hepa-

tocelluláris károsodás foka vagy az antitesttiter között.¹

Miközben nem találtak kapcsolatot a betegség előrehaladottsága és a fáradtsági szint között, a fáradtságot mégis utánkövetéses vizsgálatok alapján a túlélés markerének kell tekinteni. Ugyanis a különböző tesztekkel mért fáradtság vagy annak hiánya szerint két csoportba osztott betegeknél a „fáradt” csoport túlélési ideje szignifikánsan rövidebb volt, mint a „nem fáradt” csoporté. Ez azt jelenti, hogy a fáradtság nemcsak az életminőséget rontja, hanem jelez valamit, ami az életkilátást is rontja, de ez a háttér egyelőre nem tisztázott. Az bizonyos, hogy a halálokok között a kardiális ok szignifikánsan több volt, mint az átlagnépességben.^{11,13}

A PBC-t kísérő fáradtságot nem specifikus, valamint multikauzális tünetnek kell tekinteni, amelynek kialakulásában a központi idegrendszer, az autonóm idegrendszer és a periféria, azaz az izomrendszer, valamint a citokinek, adipokinek, hormonális tényezők (progeszteronmetabolitok), a szérumban az aminosavak arányának megváltozása és pszichogén tényezők is szerepet játszanak.¹

Ugyanakkor azt sem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy ebben a korosztályban a komorbid betegségek az életkor előrehaladtával egyre gyakoribbá válnak, és mind ezek, mind a kezelésükben alkalmazott gyógyszerek (pl. protonpumpa-gátlók, béta-receptor-blokkolók, antidepresszánsok) fáradtságot okozó hatása sem elhanyagolható.

Központi idegrendszeri eltérések

A centrális aktivitás, az intracorticalis inhibíció és az intracorticalis facilitáció csökkenése

A PBC-ben a fáradtság mellett igen gyakori az alvászavar és a memória romlása, ami felveti a centrális működészavar gyanúját. Terhelés során nemcsak az izomfolyamat következménye a fáradás (perifériás fáradtság), hanem annak is, hogy a központ az izmokat kevésbé aktiválja (centrális fáradtság). *McDonald és mtsai* a centrális aktivációt, az intracorticalis inhibíciót (ICI) és facilitációt (ICF) vizsgálták korai stádiumú PBC-betegeknél és PBC miatt májtranszplantált betegeknél egészségesekhez viszonyítva. Centrális fáradtság esetén, amikor a központi idegrendszer nem aktiválja maximálisan az izmot alaphelyzetben, az izmot ért elektromos stimulus nagyobb rángásokat vált ki. A speciális transcranialis mágneses stimuláció nem invazív módon méri a gátló és facilitáló funkciót a motoros cortexben. Az ICI-t szignifikánsan alacsonyabbnak találták és ugyancsak alacsonyabb volt az ICF is. A kettő közötti egyensúly megbomlása lényeges, azaz azokban a betegeknél észleltek nappali aluszékonyságot, ahol az ICI meghaladta az ICF-t. A centrális aktiváció károsodása más fáradtsággal jellemzett kórképekben is jól ismert, pl. Parkinson-kór-

ban, sclerosis multiplexben, motoneuron-betegségekben, stroke-ot és vírusfertőzést követően, valamint krónikus fáradtság szindrómában. Egészségeseknél a perifériás fáradtság (az izmok fáradtságára utaló metabolikus eltérések) a túlfáradás elkerülése céljából protektív feedback útján szignifikánsan csökkenti a centrális aktivitást. PBC-ben az izmok már jelentéktelen terhelés esetén is olyan metabolikus eltéréseket mutatnak, mint egészségeseknél nagyobb terhelés esetén. Feltételezik, hogy ez a jelentős metabolikus diszfunkció az, ami a fenti feedback mechanizmussal vezet csökkent centrális aktivációhoz.

Bár esetszámuk kicsi (16 PBC és 8 transzplantált beteg), e két csoportban azonos centrális aktivitáskárosodást és ICI-károsodást tapasztaltak, azaz a transzplantáció nem korigálta a PBC-ben észlelt centrális folyamatokat. Ez viszont permanens központi idegrendszeri funkciózavarra utal, és a háttérben álló mechanizmusok vonatkozásában újabb kérdéseket vet fel.¹⁶

A bazális ganglionok szerepe

Régóta ismert, hogy a centrális fáradtság kialakulásában a bazális ganglionok, illetve a striato-thalamo-corticalis és a pallido-thalamo-corticalis hurok alapvető, de egyelőre csak részben tisztázott szerepet játszik. A striato-corticalis asszociációs hurok bármilyen eredetű megszakadása, a corticalis aktivitást meghatározó thalamus-aktiváló hatás csökkenése, vagy a thalamus és striatum közötti reciprok jellegű aktiváció egyensúlyának zavara, a thalamo-corticalis hurok dysrhythmiája, a pallido-thalamo-corticalis hurokban a dopaminerg drive csökkenése centrális fáradtsághoz vezet. A patológiai háttér ezekben az esetekben lehet anatómiai destrukció, biokémiai eltérés a hurok neurotranszmittereinek vagy ezek receptoraik egyensúlyában.³

Forton és mtsai abból indultak ki, hogy cirrhosisban elhunyt betegek globus pallidusában mangán (Mn)-akkumuláció figyelhető meg, amit a T1-súlyozott MRI is igazol mint markáns hiperintenzitást. Ugyanez az MRI-eltérés észlelhető foglalkozási expozíció okozta hypermanganaemia, biliaris atresia és teljes körű parenterális táplálás esetén is. A mangán az ember számára esszenciális, részben enzim-kofaktor, részben az ún. metalloenzimek alkotórésze. A plazmában 80%-a béta₁-globulinhoz és albuminhoz kötődik, kisebb része a transferrinhez. Abszorpcióját és disztribúcióját más kationok, elsősorban a vas, kompetitíven gátolják. Kiválasztódásának fő útja a biliaris exkréció, ennek megfelelően a cirrhosist magasabb szérumszint jellemzi. A vér-agy gáton való átjutása több mechanizmus kombinációjával valósul meg; facilitált diffúzió, a nem fehérjéhez kötött kation aktív transzportja és a cerebrális kapillárisokon át transzferrin-függő endocytosis révén. Legnagyobb mennyiségben a globus pallidus, a thalamusmagok és

a substantia nigra tartalmazza, s a nagy mangánkoncentrációjú területek efferensei azoknak a területeknek, amelyek gazdagok transferrin-receptorokban. Az ún. mágnesezettségi transzfer ráta (MTR) mérésével – amely kvantifikálható szöveti jellemző – a mangán homeosztázisának eltérését igazolták a központi idegrendszeren belül a PBC minden stádiumában. Az egészségesekhez viszonyítva a globus pallidus MTR-je csökkent, ami mangándeponációra utal. A csökkenés fordított összefüggést mutatott a vér nagyobb Mn-értékével és a beteg fáradtsági szintjével. Ugyanakkor a mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS) negatív volt, azaz strukturális eltérés még nem volt igazolható. Feltételezték, hogy a hypermanganaemia következménye a mangán cerebrális akkumulációja, ami a PBC-ben megjelenő májfunkció romlásával kapcsolatos, de már sokkal a cirrhosis vagy a hepatikus encephalopathia kialakulása előtt fellép. Nem kizárt, hogy a Mn-akkumuláció a bazális ganglionokban a neurális és glia-funkciót károsítja, a neurotranszmisszió és az intracerebrális citokinfelszabadulás sérüléséhez vezet.⁷ Néhány évvel később Hollingsworth és munkacsoportja a fenti eredményeket nem tudta reprodukálni, ugyanis ők csak az előrehaladott kórleányban találtak szignifikáns MTR-eltérést, és ez a fáradtság erősségével nem, csak a betegek életkorával korrelált.⁹

Az autonóm idegrendszer eltérései

Az előbbieken említett fáradtság ↔ nagyobb mortalitás összefüggés, különösen a kardiogén okok szerepe az autonóm működészavar lehetőségére utal, ez ugyanis mindkettőt magyarázhatná. A kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció tünetei szignifikánsan gyakoribbak és súlyosabbak PBC-ben, mint az átlagnépességben, vagy a primer szklerotizáló cholangitisben szenvedők esetén. A feltehetően centrális eredetű autonóm funkciózavar számos más olyan kórleányban is bizonyított, amelynek vezető tünete a fáradtság, pl. Parkinson-kórban, sclerosis multiplexben, krónikus fáradtság szindrómában vagy primer autonóm károsodásban. Newton és munkacsoportja PBC-ben szenvedő betegek 69%-ában ortosztatikusan intoleranciát, ezen belül 10%-ban súlyos fokú ortosztatikusan intoleranciát igazolt. Ennek mértéke szignifikáns összefüggést mutatott mind a fáradtság erősségével, mind pedig a kognitív funkciók gyengülésével. A fáradtsági szinttel a szívfrekvencia-variabilitás kóros eltérései is szignifikáns kapcsolatban voltak. Nem találtak független szignifikáns kapcsolatot a nappali aluszékony-ság mértéke és az ortosztatikusan intolerancia mértéke között, miközben mindkettő szignifikáns kapcsolatot mutatott a fáradtság fokával. Ennek alapján felvetik annak lehetőségét, hogy a nappali aluszékony-ság és az autonóm funkciózavar egymástól független mechanizmusok, bár mindkettő kapcsolatos a fáradtsággal.¹⁸

Keresztes és mtsai igazolták, hogy a PBC-s betegek több mint felénél a 24 órás szívfrekvencia-variabilitás

idő- és frekvenciatartománybeli paraméterei is jelentősen beszűkültek a standard kardiovaszkuláris reflexteszt eltérésein kívül, azaz a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer egyaránt károsodik, a szimpatovagális egyensúly felborul. Az ő vizsgálatukban az autonóm működészavar összefüggött a PBC időtartamával és súlyosságával, valamint a hepatocelluláris funkcióval. A vegetatív idegrendszer károsodásának a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése az egyik legkorábbi és legérzékenyebb jele. Ez a vizsgálat általában a PBC-s betegekkel foglalkozott, a fáradtság kérdésre nem terjedt ki.¹⁵

A citokinek szerepe

A gyulladáshoz vezető citokinekről (pl. IL-1, TNF, IL-6) ismert, hogy kapcsolatosak a nappali álmos-sággal és fáradtsággal. A PBC patkány-modelljében a cholestasis az IL-1 β centrális aktivitásának fokozódásához vezet, ami aztán a CRH neurotranszmissziójában károsodást okoz, és a mozgási aktivitás csökkenését váltja ki.

Több vizsgálat bizonyította, hogy PBC-ben az IL-6 szintje magasabb. Ezeknek a betegeknek magasabb a májában az IL-6-mRNS szintje, valamint a mononukleáris sejtek fokozott spontán és kiváltott IL-6-felszabadítást mutatnak. Általánosságban is tudjuk, hogy a 65 éven felüli hospitalizált betegeknél a magasabb IL-6-szint együtt jár az izomfunkció romlásával és a fokozott fáradékonysággal.¹

Az adipokinek szerepe

A leptin kulcsfaktor az IL-6-felszabadulás stimulálásában, amelynek szintje – mint előbb olvasható – szignifikánsan magasabb a PBC-betegeknél és közvetlen összefüggést mutat a fáradtság mértékével. A leptinnek centrális hatása is van a fáradtság kiváltásában; mivel a neuropeptid funkcióra és a hypothalamo-hypophysealis-adrenalis tengely szuppressziójára is hat, szimpatikus tónust indukál és a szerotoninrendszert is befolyásolja.^{1,19} Ugyanakkor a leptin-kérdésben az irodalom igen ellentmondásos, ugyanis fáradtságtól függetlenül vizsgálva mennyiségét, egyes szerzők azt többnek,^{5,19} míg mások kevesebbnek^{20,21} találták PBC-s betegekben, mint egészségesekben. Annak lehetősége is felmerült, hogy a ghrelin/leptin egyensúly változik meg ebben a betegségben.⁵

A progeszteronmetabolitok szerepe

Ismeretes, hogy PBC-ben bizonyos progeszteronmetabolitok mennyisége a plazmában nő, pl. az allopregnanoloné (3 α , 5 α -tetrahidroprogeszteron) és az izopregnanoloné (3 α , 5 β -tetrahidroprogeszteron). Ahboucha és mtsai vizsgálatában a „fáradt” PBC-s betegek allopregnanolon- és izopregnanolon-szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a „nem fáradt” PBC-s betegeké vagy az egészséges kontrolloké.² Ezek a neuro-inhi-

bitoros szteroidok a GABAA-receptorok alloszterikus modulátorai, a benzodiazepinekhez hasonló módon hatnak, a vér-agy gáton könnyen átjutnak, egészségeseknek adva is némileg szedálnak, fáradtságot és a késleltetett verbális memória romlását váltják ki.¹

A plazma aminosav-összetétele

Ter Borg és mtsai PBC-ben a plazma aminosav-összetételét vizsgálták és a normális kontrollhoz viszonyítva a triptofán, valin, izoleucin és leucin mennyiségét szignifikánsan kevesebbnek, a tirozin és fenilalanin mennyiségét szignifikánsan többnek találták. Ezek közül csak a tirozinnak volt szignifikáns fordított kapcsolata a fáradtsággal. A „nem fáradt” csoportban a tirozinszint szignifikánsan magasabb volt, mint a fáradt csoportban. Ennek alapján úgy tűnik, hogy a magasabb tirozinszint protektív hatású a fáradtsággal szemben, ami érthető, hiszen ez a dopa, dopamin, adrenalin és noradrenalin prekursora, és ismeretes, hogy a fizikai fáradtság csökkentésére embernél és állatnál is a tirozinbevitel jótékony hatású.²²

A perifériás izmok szerepe

A PBC-ben szenvedők számára különösen problémás az ismétlődő fizikai terhelés. Az izmokban olyan szintű acidózis alakul ki, amilyen egészségeseknél csak jelentősen nagyobb terhelésre jön létre. Az acidózisból történő regenerálódási arány a mitokondriális működés függvénye, és szignifikánsan kapcsolódik a fáradtság erősségéhez. *Hollingsworth* és munkacsoportja vizsgálatában a feladat a kéz ismételt ökolbe szorítása volt. 3×3 perces gyakorlatokat végeztek egészséges, valamint „fáradt” és „nem fáradt” PBC-s betegekkel, amelynek során mérték a pH visszaállásának kinetikáját. Az első gyakorlat után mindkét PBC-s csoportban elhúzódó volt a normalizálódás üteme, de leghosszabb a „fáradt” csoportban (25 – 160 – 210 sec). Ezután mindegyik csoportban rövidült a helyreállási idő, majd a feladat ismétlése után az egészségeseknél tovább rövidült, a „nem fáradt” betegekénél az adaptív rövidülés hiányzott, a „fáradt” betegekénél ugyanez hosszabbodott. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy PBC-ben megmarad az a fizioológiai kapacitás, hogy normalizálódjon az izom pH-ja, de gyorsan kimerül. Ez azért fontos információ, mert ezek szerint a terheléssel kapcsolatos pH-regulációs eltérések sokkal flexibilisebbek és potenciálisan reverzibilisebbek, mint azt korábban gondolták.

A fokozatos terhelés tréningjének kiterjedt irodalma van. Ennek célja a proton izomból való kiválasztódásának fokozása, ami részben a protontranszporter funkción, részben a vérkeringésen keresztül valósul meg. A savkiválasztás kapacitásának növekedése következtében pl. az atléták sokkal nagyobb terhelést tolerálnak. Ebből kiindulva ugyanez a munkacsoport meg is kezdte a kis terheléssel való trenírozást. Bete-

gek részéről igen jó compliance-t tapasztaltak, pozitív attitűd, ugyanakkor az önbizalom hiánya jellemezte őket. A fáradtság erősségének szignifikáns csökkenéséről számoltak be.¹⁰

Pszichés komponensek, depresszió a fáradtságban

A depresszió kardinális tünete a fáradtság, így érthető, hogy számos vizsgálat keresett összefüggést a PBC és a depresszió között. Az ellentmondó adatok alapján a jelenlegi álláspont az, hogy PBC-ben a depresszió előfordulási aránya nem különbözik szignifikánsan az átlagnépességben tapasztalttól, s akkor javul antidepresszánsra a PBC-s fáradtság, ha a beteg egyidejűleg depressziós is volt és a depressziója javult.^{1,4,6,17}

Blackburn és mtsai „nagyon fáradt” és „kevésbé fáradt” PBC-s betegek néhány pszichés faktorát hasonlították össze. A „nagyon fáradt” csoportban szignifikánsan erősebbnek találták a szorongást, depressziós tüneteket, aggodalmaskodást, a betegek önértékelése alacsonyabb volt, kevésbé voltak magabiztosak a mindennapi életük aktivitásaiban. Gyakrabban gondoltak a fáradtság jelentőségére és a fáradtsággal kapcsolatosan nagyobb disztrezzt éltek át.⁴ A nagyon kis esetszám miatt messzemenő következtetést ebből a tanulmányból levonni nem lehet, mint ahogy az sem megítélhető, hogy a fáradtság ok vagy következmény volt-e.

A PBC-t kísérő fáradtság kezelése

Az UDCA-kezelés és a májtranszplantáció jelentősen javította a PBC kezelési lehetőségét, valamint a túlélést, azonban a kísérő fáradtságon nem változtatott. Nagyobb összehasonlító vizsgálatok a modafinil kivételével nem találtak olyan szert, amely a fáradtságot érdemben befolyásolta volna. Egy meg nem erősített közlés volt még a methotrexat + UDCA kombináció pozitív hatásáról. A modafinil a narcolepsiában, illetve az alvási apnoében szenvedők és a váltott műszakban dolgozók nappali fáradtságának csökkentésére használt szer. Aktiválja a noradrenerg α 1-receptorokat, csökkenti a GABA-kiáramlást és emeli a glutamátfelszabadulást, lokalizáltabb módon, mint az olyan standard stimulánsok, mint pl. az amfetamin. A modafinil ezenkívül aktiválja a hypothalamikus orexin-neuronokat a hypothalamusban és a perifornicális ereában.⁸ Az éberségi szintet általában is fokozza, hogy blokkolja a dopamintranszportereket, és így szignifikánsan emeli a dopaminszintet a nucleus caudatusban, putamenben és a nucleus accumbensben. Ez utóbbi viszont abúzuhoz vezethet, és függőséget válthat ki.²³

A nem gyógyszeres kezelések közül az általában a fáradtság csökkentését célzó módszerek jöhetnek szóba, így a fent említett kis terheléssel való trenírozás. Ha egyéb, a fáradtsággal kapcsolatos szorongás,

depressziós tünetek, alacsonyabb önértékelés, a fáradtság jelentőségének túlértékelése is előtérben áll, a kognitív pszichoterápia alkalmas lehet a panaszok mérséklésére.

Összegzőként a *Milkiewicz* idézte Jones-megfogalmazás fejézi ki a PBC-t kísérő fáradtság lényegét leg-tömörebben „A májbetegék fáradtsága ma egy puzzle-nek felel meg, és teljes mértékben indokolt rejt-vénynek tekinteni.”^{14,17} Azaz egy, az életminőséget jelentősen károsító tünetről van szó, amely emellett egyértelműen a rosszabb prognózis markere is. Minden bizonnyal etiológiája sokfaktoros, amelyben a központi idegrendszer, vegetatív idegrendszer, a periféria részéről az izmok játszanak szerepet, de eltérések észlelhetők citokin-, adipokin-, hormonális szinten is. A rejtvény – egyelőre – sajnos a kezelésére is vonatkozik.

Irodalom

1. **Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD:** Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **7:** 313-319.
2. **Ahboucha S, Butterworth RF, Pomier-Layrargues G, Vincent C, Hassoun Z, Baker GB:** Neuroactive steroids and fatigue severity in patients with primary cirrhosis and hepatitis C. *Neurogastroenterol Motil* 2008; **20:** 671-679.
3. **Aszalós, Zs:** Krónikus fáradtság szindróma. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005.
4. **Blackburn P, Freeston M, Baker CR, Jones DE, Newton JL:** The role of psychological factors in the fatigue of primary biliary cirrhosis. *Liver International* 2007; **27:** 654-661.
5. **Breidert M, Zimmermann TF, Schneider R, Ehninger G, Brabant G:** Ghrelin/leptin – imbalance in patients with primary biliary cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; **112:** 123-126.
6. **Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ:** Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998; **43:** 705-710.
7. **Forton DM, Patel N, Prince M, Oatridge A, Hamilton G, Goldblatt J, Allsop JM, Hajnal JV, Thomas HC, Bassendine M, Jones DE, Taylor-Robinson SD:** Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetization transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels. *Gut* 2004; **53:** 587-592.
8. **Gan S I, de Jongh M, Kaplan MM:** Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2009; **54:** 2242-2246.
9. **Hollingsworth KG, Jones DE, Aribisala BS, Thelwall PE, Taylor R, Newton JL, Blamire AM:** Globus pallidus magnetization transfer ratio, T1 and T2 in primary biliary cirrhosis: relationship with disease stage and age. *J Magnetic Resonance Imaging* 2009; **29:** 780-784.
10. **Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, Taylor R, Blamire AM, Jones DE:** Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 2010; **53:** 155-161.
11. **Jones DE, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL:** Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut* 2006; **55:** 536-541.
12. **Jones DE, Gray JC, Newton J:** Perceived fatigue in comparable between different disease groups. *Q J Med* 2009; **102:** 617-624.
13. **Jones DE, Al-Rifa, A, Frith J, Patanwala I, Newton JL:** The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *J Hepatol* 2010; **53:** 911-917.
14. **Jones EA:** Fatigue associated with chronic liver disease: A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Hepatology* 1995; **22:** 1606-1608.
15. **Keresztes K, Folfoffer A, Lakatos P, Szalay F:** Az autonóm és szenzoros neuropathia gyakorisága és rizikófaktorai primer biliaris cirrhosisban. *Magy Belorv Arch* 2005; **58:** 103-112.
16. **McDonald C, Newton J, Lai HM, Baker SN, Jones DE:** Central nervous system dysfunction in primary biliary cirrhosis and its relationship to symptoms. *J Hepatol* 2010; **53:** 1095-1100.
17. **Milkiewicz P, Heathcote EJ:** Fatigue in chronic cholestasis. *Gut* 2004; **53:** 475-477.
18. **Newton JL, Hudson M, Tachtatzis P, Sutcliffe K, Pairman J, Burt JA, Jones DE:** Population prevalence and symptom associations of autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; **45:** 1496-1505.
19. **Piche T, Gelsi E, Schneider SM, Hebuterne X, Giudicelli J, Ferrua B, Laffont C, Benzaken S, Hastier P, Montoya ML, Longo F, Rampal P, Tran A:** Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2002; **51:** 434-439.
20. **Rieger R, Oertelt S, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME:** Decreased serum leptin levels in primary biliary cirrhosis: a link between metabolism and autoimmunity? *Ann N Y Acad Sci* 2005; **105:** 211-217.
21. **Szalay F, Folfoffer A, Horvath A, Csak T, Speer G, Nagy Z, Lakatos P, Horvath C, Habior A, Tornai I, Lakatos PL:** Serum leptin, soluble leptin receptor, free leptin index and bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17:** 923-928.
22. **ter Borg PC, Fekkes D, Vrolijk JM, van Buuren HR:** The relation between plasma tyrosine concentration and fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *BMC Gastroenterology* 2005; **5:** 11.
23. **Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, Wang GJ, Jayne M, Hooker JM, Wong C, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog-Torres K:** Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain. *JAMA* 2009; **301:** 1148-1154.

Levelezési cím: Dr. Aszalós Zsuzsa
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: aszalos@bel2.sote.hu

2011: „A HYPERTONIA ÉVE”

Dr. Nagy Viktor

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A hipertonia diagnosztikájában és kezelésében sok kérdés ismét megválaszolatlan. Kérdéses a vérnyomás pontos mérésének technikája, a célvérnyomás nagysága, a terápiarezisztens hipertonia kezelése és az optimális vérnyomáscsökkentő kombinációk összetétele. Az új technikákkal (önvérnyomásmérés, 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás) történő vérnyomásmérések eredményei szorosabb összefüggést mutatnak a kardiovaszkuláris kimenettel, mint a rendelőben mért vérnyomás. A célvérnyomás a népességben valószínűleg <140/90 Hgmm, de ez alatt a vérnyomáscsökkenés csak individuális és nagyon óvatos lehet. A terápiarezisztencia áttörésének kulcsa a pontos kivizsgálás, az életmód megváltoztatása és az optimális gyógyszer-kombinációk alkalmazása. A gyógyszer-kombinációk legfontosabb összetevői a renin-angiotenzin rendszer gátlószerei, a kalciumcsatorna-blokkolók és a diuretikumok.

Kulcsszavak: hipertonia, vérnyomásmérés, célvérnyomás, terápiarezisztens hipertonia, kombinációs kezelés

Nagy V: 2011: THE YEAR OF HYPERTENSION

SUMMARY: In connection with the treatment and the diagnosis of the hypertension many questions are unanswered again. Specifically, it is unanswered the method resulting the most exact blood pressure value, the value of the target blood pressure, the treatment of the resistant hypertension and the composition of the optimal combination of the antihypertensive drugs. The results of using the new techniques (self-measurement of the blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring) for the measurement of the blood pressure show closer relationship with the cardiovascular outcome compared with the blood pressure measured in the medical office. The target blood pressure in the population is probably less than 140/90 Hgmm, however, it can be less only in individual cases and the decrease must be very slow. The breakthrough of the resistant hypertension is the accurate medical exam, the change in lifestyle and the application of the optimal combination of drugs. The most important components of the combinations treatment are the inhibitors of the renin-angiotensin systems, the calcium channel blockers and the diuretics.

Key words: hypertension, blood pressure measurement, target blood pressure, resistant hypertension, combination therapy

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 37–44.

RÖVIDÍTÉSEK: JNC 7: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; ESH: European Society of Hypertension; ESC: European Society of Cardiology; ATP IV: Adult Treatment Panel IV of the National Cholesterol Education Program; RAS: renin-angiotenzin rendszer; HCT: hydrochlorothiazid; CCB: kalciumcsatorna-blokkoló; ACCOMPLISH vizsgálat: Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial; ACCORD vizsgálat: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial; TNT vizsgálat: Treating to New Targets trial; PROVE IT-TIMI 22 vizsgálat: PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 trial; ALLHAT vizsgálat: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ABPM: 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás; HBM: ön-
vérnyomásmérés

Ha valaki visszagondol az előző év eseményeire, akkor azonnal felismeri, hogy ez az év nem lehetett más, csak kedvenc kutatási területének éve, a következő pedig különösen az lesz. Ez szíve joga mindenkinek. Sokan még ezen is túlmennek és – a hipertóniánál maradván – már nem is azt mondják, hogy ez pedig a hipertonia éve volt, hanem valamilyen jel-

zős vagy határozós szerkezetet használnak, pl. 2003 lehetett ezért a hipertonia-ajánlások éve, 2008 a hipertonia-tanulmányok éve, 2009 pedig a hipertonia újragondolásának éve. S mi is volt 2010? A fogadalmak éve: a hipertóniával kapcsolatos új bizonyítékok egyre több hitet írtak felül. Ezért lesz érdekes 2011 „a hipertonia éve”, hiszen talán nyárelőre el-

készül az amerikai ajánlás, a JNC-8, sőt az elképzelések szerint egy időben, egységes szemlélet szerint jelentetik meg a hipertonia-, a hypercholesterinaemia (ATP IV.)-, az obesitas- és a prevenció ajánlást. Ez utóbbi azért hallatlanul fontos, mert az ún. teljes kardiovaszkuláris kockázat fogalmának kidolgozását, felmérését és kezelését ebben kell részletesen tárgyalni és nem elaprózni a rizikófaktorokat tartalmazó ajánlásokban.

Európában utoljára 2007-ben újították meg a hipertonia-vezérfonalat (ESH/ESC 2007.), ám nagy meglepetésre 2009-ben az Európai Hypertonia Társaság (ESH) szakértői konszenzust jelentettek meg, amelyben a 2007-es új kiadás számos állítását kritikusán újraértékelték.^{1,2}

A figyelem középpontjába került témakörök közül néhány az új ajánlás megjelenéséig is érdemes kritikusan foglalkozni.

A vérnyomásmérés technikája

A vérnyomás az emberi szervezet működésének egyik fontos, folyamatosan változó jellemzője. Pontos mérése hosszú, unalmas folyamat, leírása megtalálható pl. a hazai mérés technikai ajánlásban.³ Aki nem tartja be ezeket a szabályokat, az hatalmasat hibázik, hiszen a rendelői vérnyomás az egyik legrosszabban reprodukálható biológiai paraméter.

Ha valamilyen mesterséges úton 24 órán keresztül nyugalmi állapotot biztosítunk és állandó, 80/min szívfrekvenciával számolunk, akkor azt hihetnénk, hogy a 115200 db szívkontrakcióhoz azonos vérnyomás tartozik, pedig nagyot tévedünk. Az ütésről ütésre fennálló igen kicsi spontán változékonyságtól még eltekinthetnénk, de a légzés, a baroreceptor-érzékenység állandó módosulása, a belső emóciók, az álomképek, az ébrenlét és alvás alaposan megváltoztatja még ebben az ideálisnak hitt helyzetben is a vérnyomást. A tenzió pontos megmérése tehát nagy mérés technikai kihívás. Ennek ellenére még a

legprecízebben kivitelezett mérés is számos korlátot tartalmaz:

- a vérnyomásmérés ténye is beavatkozás a szervezet működésébe, ezért maga a mérés is megváltoztatja a vérnyomást;
- a klasszikus módszerrel egy napon belül csak korlátozott számú mérés végezhető, ezért a napi vérnyomásprofil csak durva megközelítéssel tisztázható;
- a különféle élethelyzetekben észlelt vérnyomás általában rejtve marad;
- a fehérköpeny-jelenség miatt a valós értékek könnyen túlbecsülhetők;
- korlátozott az összefüggés a kazuális vérnyomás és a napi átlagos vérnyomásérték között;
- korlátozott az összefüggés az eseti vérnyomásérték és a hipertonia okozta szervkárosodások között;
- a higanytartalmú műszerek kivonása megkezdődött az európai orvosi rendelőkben.

Minél nagyobb a különbség a napi gyakorlat és a módszertani ajánlásban foglaltak között, annál pontatlanabb a hipertonia prevalenciájának értékelése, illetve a vérnyomás beállítása. Azt nem gondolom, hogy kompromisszumot kellene kötni a vérnyomást hibásan mérőkkel, de a hibákat néhány egyszerű módszerrel csökkenteni lehetne:

- amikor a beteg bejön a rendelőbe, nem kellene azonnal megmérni a vérnyomását, ráérünk arra a vizit vége felé;
- a recept felírása után meg kellene ismételni a mérést;
- a vérnyomásmérőt legalább félévenként hitelesíteni kellene (kis felkészültséggel, az erre a célra tartott higanyos vérnyomásmérővel ezt mindenki elvégezheti a rendelőben).

A 24 órán keresztül tartó ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) során nyert eredmények a kazuális mérésnél szorosabban függnek össze a szervkárosodások nagyságával, pontosabban jelzik előre a kardiovaszkuláris kockázatot.^{17,18} A szervkárosodások és a kardiovaszkuláris események fellépésének szempontjából különösen az éjszakai vérnyomásesés elmaradása (az ún. nondipper nyomásgörbe és annak fokozatai) jelentős kóros tényező.^{9,14} Az ABPM számos esetben segíti az orvosi döntéseket, illetve küszöböli ki a mérési hibákat (1. táblázat).

Az ABPM pontosan elkülönít két klinikai entitást. Az izolált rendelői hipertonia (fehérköpeny-hypertonia) azt jelenti, hogy a beteg vérnyomása a rendelőben magas, egyéb körülmények között pedig normális.¹⁷ Ebből igen valószínűen „túlgyógyszerezés” következik, a beteg több gyógyszert kap, mint amennyire szüksége van. Izolált ambuláns hipertonia („rejtett” vagy „maszkírozott” hipertonia) esetén pedig a rendelőben mindig normális, egyébként pedig magas a betegek vérnyomása. Ez a klinikai kép általában a rövid hatástartamú gyógyszerek alkalmazásának kö-

1. táblázat. Az ABPM végzésének javallatai^{17,18}

- Túlzott vérnyomás-variabilitás az egyes vizitek és önvérnyomásmérések között
- Rendelői hipertonia kis kardiovaszkuláris kockázat mellett
- Epizodikus hipertonia vagy hypotonia gyanúja
- Terápiarezisztencia
- Középsúlyos-súlyos célszervkárosodások észlelése
- Terhességi hipertonia gyanúja
- Időskori hipertonia
- Másodlagos hipertonia fennállása
- A Magyarországon viszonylag olcsó műszer miatt a hipertonia első észlelése időpontjában, illetve a kezelés pontosítására
- Sportegészségügyben a fizikai terhelhetőség ellenőrzése
- Diabetes mellitusban

vetkezménye és nagyon veszélyes, mert abban a hamis hitben ringatja az orvost, hogy nem kell a beteg gyógyszerelésén módosítani.¹⁷

A kezelés hatékonyságát – ha csak lehet – az önvérnyomásmérés leletével érdemes felmérni.^{17,18} Az önvérnyomásméréssel (HBPM) kapcsolatosan az elmúlt években számos ismeret gyűlt össze. A HBPM jelentőségét az adja, hogy a nap bármely időpontjában elvégezhető, tetszőlegesen megismételhető, javítja a betegek együttműködését, és az ABPM-hez hasonlóan a rendelői vérnyomásmérésnél szorosabban függ össze a szervkárosodások kialakulásával és a prognózissal. A mérés talán legfontosabb feltétele a validált műszer és az annak használatára megfelelően kioktatott beteg. Az ABPM- és HBPM-vizsgálatról mindazonáltal még jóval kisebb adatbázis gyűlt össze, mint a kazuális vérnyomásméréssel kapcsolatosan, ezért a normotonia/hypertonia átmenetét bizonyos esetekben nem egy adott érték, hanem egy tartomány jelzi (2. táblázat).

A hypertonia határértéke tehát minden mérési technikai esetén más és más, a betegek vérnyomása függ az évszaktól, a napszaktól, vagy a dializált vesebetegeké pl. attól, hogy hány nap telt el a dialízis óta. A vérnyomásmérési technikák közül a rendelői vérnyomásmérés lassan háttérbe szorul, a kezelés követésére és különösen a kardiovaszkuláris események kockázatának előjelzésére a HBPM és az ABPM alkalmasabb.

A célvérnyomás kérdésköre

A célvérnyomás <140/90 Hgmm mindenkiben, továbbá <130/80 Hgmm diabetesben, nephropathiában és általában a nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegekben (coronariabetegségben, agyérbetegségben, szívelégtelenségben). Ez található a 2007-ben kiadott európai ajánlásban.¹⁷ Ezt I/a szintű ajánlásnak gondoltuk, ami azt jelenti, hogy általánosan elfogadott, mert több randomizált vizsgálat/metaanalízis támasztja alá. 2009-ben azonban kiadták az eredeti ajánlás újragondolását, amelyből kiderült, hogy a célvérnyomás valószínűleg ennyi, de ez nem biztos...¹⁸ Arról van szó, hogy a legújabb nagy, randomizált tanulmányok szerint kétségesé vált a túlzottan erőteljes vérnyomáscsökkentés hasznossága. Mi tekinthető tehát (valószínűleg) bizonyítottnak?¹⁸

Ha a vérnyomás eléri vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-es határértéket, akkor azt csökkenteni kell. Ha I. fokozatú (140–159/90–99 Hgmm) a hypertonia, akkor csak nagy/igen nagy többletkockázatban kell azonnal gyógyszeresen kezelni a beteget, kis/közepes kockázatban ki kell várni az életmód-változtatás hatását. E feletti vérnyomás esetén, tehát II. és III. fokozatban nyilvánvalóan azonnal gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. Magas normális (130–139/80–89 Hgmm) vérnyomástartományban pedig ismét csak az életmódot kell megváltoztatni. Ezek az állítások egy-

2. táblázat Az ABPM- és HBPM-módszerrel megmért normális és kóros vérnyomásátlagok. Az eddigi tapasztalatok egy hozzávetőleges határérték megadására adnak lehetőséget^{1,17,18}

24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) hypertonia

	szisztolés vérnyomás	diasztolés vérnyomás
24 órás átlag	≥125–130 és/vagy	≥80
nappali átlag	≥130–135 és/vagy	≥85
éjszakai átlag	≥120 és/vagy	≥70
Otthoni önvérnyomásmérés (HBP)		
hypertonia	≥130–135 és/vagy	≥85

értelműnek tűnnek, ám mégsem érvényesek a teljes hypertoniás populációra. Magas normális vérnyomás esetén pl. szövődménymentes diabetes mellitusban, illetve kardiovaszkuláris esemény után a vérnyomás gyógyszeres csökkentésének kedvező hatását kevés bizonyíték támasztja alá, eközben a szubklinikus szervkárosodással szövődött cukorbetegségről nem vonatkozik, ebben az esetben a célvérnyomás <130/80 Hgmm.

Időskorban számos bizonyítékunk van arról, hogy a 145–150 Hgmm-es szisztolés vérnyomás elérése hasznos, ám ez a haszon már bizonytalan 140 Hgmm alatt. A J-görbével kapcsolatos kutatások ellentmondásos adatokat szolgáltatnak. Valószínűsíthető volt az, hogy pl. előrehaladott érelmeszesedésben célszerűtlen az erőteljes vérnyomáscsökkentés. Végül 2010-ben megtörtént az áttörés. Az ACCORD tanulmány már azt igazolta, hogy hypertoniás cukorbetegek intenzív kezelése (célvérnyomás: 119,3/64,4 Hgmm vs. 133,5/70,5 Hgmm) a szélütés kedvező prevencióján kívül egyéb kardiovaszkuláris mortalitási és morbiditási haszonnal nem járt.² Tehát 120/70 Hgmm alá nem kell csökkenteni a vérnyomást, mert erről nemcsak hogy semmiféle bizonyíték nincs, de koszorúérbeteggekben az alapbetegséggel összefüggő eseményszám inkább növekedett. A TNT tanulmányban koszorúérbetegeket kezeltek különböző adagú atorvastatinnal, a „PROVE IT-TIMI 22” tanulmányban pedig akut coronariaszindrómában szenvedő betegeket.^{6,7} Mindkét vizsgálatban utólag elemezték a kardiovaszkuláris mortalitásból és morbiditásból álló kimenelt az aktuális vérnyomásszintek esetén is. A TNT vizsgálatban a legkisebb eseménygyakoriságot 146/81 Hgmm-nél észlelték és az változatlanul bizonyult 140–120/80–70 Hgmm között. A 110 és 160 Hgmm-es szisztolés vérnyomás már – kb. azonos – kockázatnövekedéssel járt együtt. Ez az összefüggés a szélütés kockázatával kapcsolatosan nem volt észlelhető.⁶ A „PROVE IT-TIMI 22” tanulmányban a legkisebb eseménygyakoriságot 130–140 Hgmm-es szisztolés és 80–90 Hgmm-es diasztolés (136/85 Hgmm) vérnyomásértékek mellett észlelték. 110–130 Hgmm-es szisztolés és 70–90 Hgmm-es diasztolés vérnyomás

mellett ismét relatíve változatlan volt az események gyakorisága, ami arra utal, hogy a túlzottan alacsony vérnyomás, különösen a 110/70 Hgmm alatti érték, veszélyes lehet.⁷

Úgy tűnik, hogy a „csökkentsük a vérnyomást az elviselhető legalacsonyabbra” elvét, amelyet az ESH/ESC 2007-ben kiadott ajánlásában még kiemelten hangsúlyoztak, el kell vetni.^{17,18} Nincs elegendő számú, nagy, randomizált, kontrollált tanulmány az alacsonyabb vérnyomástartományban, speciális betegcsoportokban szintén kevés a bizonyíték. Az öt nagy gyógyszer-csoport (diuretikum, béta-receptor-blokkoló [BBI], ACE-gátló, kalciumcsatorna-blokkoló [CCB], angiotenzinreceptor-blokkoló [ARB]) vérnyomáscsökkentő képessége szignifikáns mértékben nem különbözik egymástól, ám a kardiiovaszkuláris kockázatot csökkentő képességük eltérhet. A vérnyomáscsökkentés hosszú távú haszna érdekében tehát számos szempontot kell mérlegelni, amelyek egy része még ismeretlen. Mennyi lehet a hypertóniás betegek pontos célvérnyomása? A 140/90 Hgmm alá történő vérnyomáscsökkentés általánosságban helyes, és a 130–139/80–85 Hgmm-es tartományban biztonságos.¹⁸ Lehet, hogy vannak olyan nagy kockázatú betegcsoportok, akik ennél alacso-

nyabb vérnyomással is jobban járnak, ám őket pontosan meg kellene határozni.

A terápiarezisztens hypertonia

Az előző fejezetben a célvérnyomás értéke körüli bizonytalanságról volt szó, de az nem kétséges, hogy hypertóniában általában 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni a betegek vérnyomását. A terápiarezisztens hypertonia éppen ezzel a célértékkal határozható meg, vagyis abban az esetben áll fenn, ha a célvérnyomást három különböző osztályba tartozó vérnyomáscsökkentő alkalmazásával sem lehetett elérni.¹² Ha pedig csak négy vagy több gyógyszer csökkentette megfelelő szintre a vérnyomást, akkor óhatatlanul fel kell merülnie a terápiarezisztens hypertonia gyanújának, és ebben az esetben részletes kivizsgálásra van szükség. A háttérben ugyanis az időskoron és az elhízáson túl nagyon gyakran másodlagos hypertonia áll.

A terápiarezisztens hypertonia prevalenciája nem ismert, de néhány adatból lehet erre a számra következtetni. Az USA-ban 2007–2008 között végzett National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) eredménye szerint a kezelt hypertóniásoknak csak 53,5%-a érte el a célvérnyomást (<140/90 Hgmm), a Framingham Heart Study adatai szerint ez a szám 48%, de a nem kontrollált hypertonia és a terápiarezisztens hypertonia fogalma mégsem fedi egymást.^{13,16} A nagy tanulmányok eredményei is csak fenntartással használhatók, hiszen pl. az ALLHAT vizsgálatban hiába zajlott szigorú előírások szerint a kezelés, 5 év alatt a betegek 34%-a nem érte el a <140/90 Hgmm-es célértéket, átlagosan egy-két gyógyszer szedése mellett.⁴ Ez azt jelenti, hogy alaposan sérült a protokoll, a betegeknek ennél több gyógyszert kellett volna kapniuk.

3. táblázat. A terápiarezisztens hypertonia háttérben álló fontosabb tényezők⁹

Életmód	<ul style="list-style-type: none"> • Elhízás • Túlzott sófogyasztás • Túlzott alkoholfogyasztás
Gyógyszerhatás	<ul style="list-style-type: none"> • Láz-, fájdalom-, gyulladáscsökkentők (acetilszalicilsav, nem-szteroid gyulladásgátlók, szelektív COX2-gátlók) • Szteroidok • Szimpatikomimetikumok (hashajtók, fogyasztószerek, kokain, orrcseppek) • „Stimulánsok” (amfetamin, methamfetamin, dextroamfetamin, methylphenidat, dexmethylphenidat, modafinil) • Orális fogamzásgátlók • Cyclospiron • Erythropoetin • Gyógynövények: édesgyökér (licorice), csikófarokmag, ma huang gyógyfű (ephedrintartalmú)
Másodlagos hypertonia	<ul style="list-style-type: none"> • Gyakori: obstruktív alvási apnoe szindróma, renoparenchymás betegség, primer aldosteronizmus, arteria renalis stenosis • Ritka: phaeochromocytoma, Cushing-szindróma, primer hyperparathyreosis, aorta coarctatio, agyanyomás-fokozódást okozó kórképek
Diabetes mellitus	

4. táblázat. Egyszerűsített diagnosztika másodlagos hypertonia gyanúja esetén^{12,17,18}

Obstruktív alvási apnoe szindróma	Alvásvizsgálat polyszomnográfával
Primer aldosteronizmus	Alacsony se-K, nagy aldosteron/renin arány
Krónikus vesebetegség	Kreatinin clearance <30 ml/min
Arteria renalis stenosis	CT-angiográfia (a 18 és 60 év körüli rizikócsoportban, romló vesefunkciók mellett)
Phaeochromocytoma	Epizodikus hypertonia, palpitáció, veritékezés, fejfájás, magas kromogranin-A és magas 24 órás vizeletmetanefrin-szint
Cushing-szindróma	Holdvilágarc, centrális elhízás, livid striák, bölény-nyak, overnight oradexonszuppressziós teszt, 24 órás szabad kortizol ürítés vizsgálat
Coarctatio aortae	Vérnyomáskülönbség a két kar, vagy a karok és a comb között, néha érzőrej

A mérési hibák, a fehérköpeny-jelenség, a terápia-hűtlenség kiszűrése után különböző amerikai populációs és gyógyszervizsgálatok alapján a terápia-rezisztens hipertonia hátterében a helytelen életmód, bizonyos gyógyszerhatások és -interakciók, továbbá a másodlagos hipertonia állhat.¹² A részleteket a 3. táblázat tartalmazza.

Másodlagos hipertonia gyanúja esetén a 4. táblázatban feltüntetett egyszerűsített diagnosztikus algoritmus alkalmazható.

Az elhízás nyilvánvalóan nem véletlenszerűen áll kapcsolatban a hipertoniával. Obesitasban a hipertoniát provokáló patomechanizmus még csak néhány részletében ismert, elsősorban a károsodott nátriumkiválasztás, a fokozott szimpatikus aktivitás és a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása valószínűsíthető.¹⁹ Az elhízottak a testsúly növekedésével párhuzamosan egyre több gyógyszert igényelnek, miközben fogyás közben a tabletták száma csökkenthető.

Az étkezéssel bevitt túlzott konyhasó mennyisége nemcsak a hipertonia gyakoriságát, hanem a terápia-rezisztens betegek számát is növeli. Bár ez mindenkiben megfigyelhető, de különösen erőteljes a sóérzékenyekben, az idősekben, az afro-amerikaiakban és a krónikus vesebetegekben.¹⁰

A nagyívokban megnövekszik a hipertonia kialakulásának kockázata, és több közöttük a terápia-rezisztens beteg. Az absztinencia egy tanulmányban 7,2/6,6 Hgmm (ABPM, 24 óras átlag) vérnyomáscsökkenést eredményezett.³

A gyógyszerek között a leggyakoribb az acetilszalicilsav, a nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) és az acetaminophen fogyasztása, amelyek egyértelműen rontják a célvérnyomás elérhetőségét, az átlagos középnyomást 5 Hgmm-rel emelik. A hatásmechanizmus vélhetően só- és vízretención és a renális prosztaglandinszintézis gátlásán (elsősorban a prosztaglandin E₂, I₂) alapul. Interakciójuk (főleg NSAID-ek) csökkenti a diuretikumok, BBI-k, ACE-gátlók és ARB-k hatását. A szteroidok (és pl. az édesgyökér, amelyet a medvecukor, barna sör, édesítőszer, gyógyteák tartalmaznak!) is elsősorban só- és vízretenció útján növelik a vérnyomást.¹² Általában mindenki elfeledkezik a fogamzásgátlók vérnyomást emelő hatásáról, azt gondolván, hogy a bennük levő hatóanyag adagja kicsi. Fiatal, hormontartalmú szexuálisan aktív nők hipertóniájának kezelése a gondos kivizsgálás után mindig a védekezés módjának megváltoztatásával kezdődjön!

A terápia-rezisztens hipertonia végül is ugyanúgy, ugyanazokkal a szerekkel kezelendő, mint általában a magasvérnyomás-betegség, de számos speciális szempontot kell figyelembe venni. A kezelés alapja mindig az életmód rendezése és a maximális terápiahűség. A gyógyszeres kezelés módosítása, a dózisok optimalizálása, a gyógyszerek kicserélése pedig a pontos kivizsgálástól függ.

Az életmód-változtatás legkönnyebben betartható része a sószegény diéta (<6 g NaCl/nap = –5–10/2–6 Hgmm). A sózás elhagyása után néhány nappal a szervezet annyira megszokja az étrendet, hogy egy héttel később a sózott étel már kellemetlen ízhatást eredményez. Az alkoholoról való leszoktatás jóval nehezebb feladat, de nem kisebb nehézségbe ütközik a napi rendszeres fizikai aktivitás növelése (napi 30–60 perc séta = –4–7/3–5 Hgmm) sem. A DASH diéta, amely több mint 300 g/nap friss gyümölcsöt és zöldséget tartalmaz, emellett gazdag K-ban, Ca-ban, feldolgozás nélküli magvakban, oldékony rostokban, általában zsír- és sószegény, 11,4/5,5 Hgmm vérnyomáscsökkenést eredményezett kontrollált tanulmányokban. A legnehezebb feladat a testsúly csökkentése (–10 kg = –6/4,6 Hgmm), mert a kövér ember általában nem akar fogyni, vagy ha valamely véletlen folytán mégis megpróbál, akkor önmagától képtelen megfelelő fogyókúrás étrendet összeállítani.^{12,17,18} Az orvos ebben sajnos általában nem tud segíteni, a dietetikai tanácsadás pedig nem tartozik a TB-támogatás körébe. A nem gyógyszeres kezelés elemei azonban végül a beteg számára is meglepő módon, de mindig kedvező vérnyomáscsökkenést eredményeznek.

A speciális formák speciális kezelést igényelnek. Az alvási apnoe szindrómában pl. éjszaka alkalmazott folyamatos pozitív légúti nyomású orrmaszok nemcsak az apnoés, hypoxiás periódusokat szünteti meg, hanem a vérnyomást is csökkenti.²⁰ Az arteria renalis stenosisa perkután katéteres intervencióval gyógyítható, s a restenosis-szám is csökken a technika korszerűbbé válásával párhuzamosan. Az endokrin hipertóniák a megfelelő időben végzett műtétekkel vagy gyógyíthatók, vagy a terápia-rezisztenciájuk áttörhető.

A terápia-rezisztencia hátterében igen gyakran a só- és vízretenció áll, ezért nem meglepő módon megoldásának egyik kulcsképző tényezője a diuretikum. Kivételesen az adag növelése is ajánlott, bár ekkor már kedvezőtlen anyagcserehatásokkal is számolni kell. A hydrochlorothiazidot (HCT) és a chlorthalidont összehasonlítva az utóbbi bizonyult kedvezőbbnek a rezisztencia áttörésében és a hatástartamban egyaránt, az ideális pedig az indapamid lenne.^{1,2,9} Tudomásul kell azonban venni, hogy kombinációs készítményként a HCT-ből jóval nagyobb számú készítményt forgalmaznak.

Retrospektív elemzések szerint a hipertóniaspecialisták a terápia-rezisztens hipertóniások vérnyomását további 18/9 Hgmm-rel csökkentették egyéves követési időn keresztül, sőt ez alatt a vérnyomáskontrollt a kezdeti 18%-ról 52%-ra javították, valamint jelentősen lerövidítették a másodlagos hipertonia kivizsgálásnak időtartamát.⁸

Terápia-rezisztens hipertóniában megalapozottnak tűnik a kezelés spironolactonnal történő kiegészítése, pl. egy második RAS-gátló helyett. 2×12,5 (25) mg

spironolacton ugyanis erőteljesebben csökkentette a betegek vérnyomását, mint egy második RAS-gátló szer. Ezekben az esetekben a szérumbólum-szint rendszeres mérése természetesen elengedhetetlen.⁵

Ritkán fordul elő az a kellemetlen helyzet, hogy a specialista akár 8–10 gyógyszer alkalmazása mellett sem képes elérni a célvérnyomást az optimálisan kivizsgált betegben. A magasvérnyomás-betegség patogenezisében kulcsszerepet játszik a veséket beidegző szimpatikus rostok fokozott aktivitása. Egy tanulmányban terápiaerezisztensnek minősített hipertóniások katéteres módszerrel végzett vese-denervációjának a vérnyomásra gyakorolt hatását vizsgálták. 24 vizsgálati központban 1:1 arányban, véletlenszerű besorolás alapján a betegekben vagy a korábbi gyógyszeres kezelés mellett renális denerváció is történt, vagy a betegek korábbi kezelésén nem változtattak. 52 beteg került a renális denervációs csoportba, 54 személy a kontrollcsoportba. A 6. hónapban végzett elsődleges elemzésben az 52 renális denerváció áttesett beteg közül 49 személy (94%), az 54 kontroll személy közül 51 beteg (94%) adatát értékelték. A renális denerváción áttesett betegekben átlagosan 32/12 Hgmm-rel csökkent a kezdeti 178/96 Hgmm-es vérnyomás ($p < 0,0001$), ugyanakkor a kontrollcsoportban változást nem észleltek ($-1/0$ Hgmm). Nem találtak a beavatkozással kapcsolatosan súlyos szövődeményt, a nemkívánatos események gyakorisága sem különbözött a két csoport között. A tanulmány eredményei alapján a katéteres renális denerváció biztonságosan alkalmazható és jelentősen csökkenti a vérnyomást a terápiaerezisztens hipertóniában szenvedő betegekben.²¹

A terápiaerezisztens hipertonia kulcsszavai a következőkben foglalhatók össze:

- a hipertonia etiológiája komplikált, multifaktoriális,
- háttérben gyakran volumenretenció áll,
- kivizsgálása során valószínűleg tisztázni kell a plazma aldosteron- és reninszintjét,
- kezelésének alapja az életmód megváltoztatása, elsősorban a fogyás
- a hármas gyógyszer-kombináció összetevői: thiazid + renin-angiotenzin rendszer gátlószere (RAS) + CCB.

A kombinációs kezelés

A statisztikai adatok szerint a célértékeket még az USA-ban is csak a hipertóniások mintegy 50%-a éri el, a többi országban ennél lényegesen rosszabb a teljesítés.^{13,17}

Az elégtelenül csökkentett vérnyomás háttérben igen gyakran a terápiahűség, pontosabban a „terápiahűtlenség” áll. A terápiahűség azt jelzi, hogy egy adott időszak alatt a betegek hány százaléka tart ki a megkezdett kezelés mellett.¹¹ Ez nyilvánvalóan azon alapul, hogy az orvos milyen kezelést javasol a betegé-

nek, a beteg ezt mennyire fogadja el, és hogy ezt a hozzáállást mennyiben módosítja az idő múlásával a hatékonyság és a tolerálhatóság. A hipertonia sikeres kezelése és ezen belül természetesen a terápiahűség is nagymértékben a betegoktatás függvénye. Arról van szó, hogy a hipertonia nem panaszokkal és tünetekkel, hanem elsősorban célszerv-károsodásokkal jellemezhető, vagyis a betegben hosszú időn keresztül nem tudatosul a betegség egészséget károsító hatása. Hiába sikerül azonban megértetni a betegség veszélyeit, a mellékhatások nagy száma miatt bizony számíthatunk a gyógyszer elhagyására. A terápiahűség egyértelműen javítható az orvosok továbbképzésével is, hiszen az optimális gyógyszer tudatos kiválasztása alapvető. Végül nem lebecsülhető a gyógyszer szerepe sem. A tökéletes gyógyszert az ún. „1×1” jellemzi, vagyis legyen elég naponta egy tablettát, egy alkalommal bevenni.

A hipertóniás betegek egyéni jegyeik szerint jól elkülönülnek, egyesekben a renin-angiotenzin rendszer, másokban a szimpatoadrenerg rendszer túlsúlya dominál, ismét másokban túlzott a test teljes nátriumtartalma. Ezért van, aki az ACE-gátlóra, van, aki BBI-ra, diuretikumra, vagy éppen CCB-ra reagál kedvezőbben, ennek ellenére a monoterápia vérnyomáscsökkentő ereje elég kevés, talán eléri a $-20/10$ Hgmm-t. Ez az érték igen nagy mértékben függ a kiindulási vérnyomástól (magasabb vérnyomás esetén általában több) és az említett egyéni jegyeiktől (pl. alacsony reninszintű hipertóniában a RAS-gátlók nem ideálisak). Enyhe hipertóniában az életmód-változtatás és a monoterápia elegendő lehet, de minden egyéb esetben a kezelést több támadásponton keresztül kell végezni, leggyakrabban az ún. gyári fix kombinációkkal, amelyek kettő vagy akár három összetevőt tartalmaznak.^{17,18} Ennek előnyei a következők:

- a kezelést leegyszerűsíti;
- a célvérnyomás elérését felgyorsítja;
- a reagálók nagy száma miatt a kezelés különösen hatékony;
- kevés mellékhatást okoz;
- javítja a terápiahűséget (ellentétben a két-három összetevő külön-külön való beszedésével);
- több támadásponton csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot;
- a dózistól függően a betegek 75–95%-ában biztosítja a célvérnyomást.

Az evidenciákon alapuló optimális kombinációs kezelés az 1. ábrában foglalható össze.¹⁸ A fix kombinációk alapszere a RAS gátlószere, ami lehet ACE-gátló, ARB vagy direkt renin-gátló. Ehhez kombinálható a thiazid típusú diuretikum vagy a CCB vagy újabban már mindkettő. A lehetséges összetevők széles skálája áll rendelkezésre, megfelelő a választás akkor, ha a szer tartós hatású és kemény végpontú gyógyszer-tanulmányokban (esetleg éppen kombinációban) sikeresen szerepelt. A fix kombinációk hatását összehasonlító ACCOMPLISH vizsgálatban pl. az ACE-gátló + CCB előnye volt igazolható az ACE-gátló + thia-

zid kombinációval szemben.¹⁵ A kezelést leegyszerűsítő nagy előrelépés volt az, amikor a fix kombinációs készítmények flexibilis dózisa is megjelentek. Számos esetben megkérdőjelezhető azonban az a sematikus eljárás, amikor a RAS-gátló + diuretikum fix kombinációt úgy módosítják, hogy mindkét összetevő dózisát egyszerűen megduplázzák. Ekkor alapvetően sérül az az elv, hogy a diuretikum, ráadásul az előszere-ttel alkalmazott, korszerűtlennek tekinthető HCT csupán potenciózó hatása miatt került be a kombinációba. A nagy thiaziddózisok ugyanis felesleges, káros anyagcserehatásokkal rendelkeznek.^{17,18}

Mindenesetre kombinációs kezelés szükséges akkor, ha az aktuális vérnyomás 20/10 Hgmm-rel meghaladja a célvérnyomást, illetve általában akkor, ha terápiarezisztenciára számíthatunk (cukorbetegség, obesitas, másodlagos hypertonia, nagy/nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázat, előzetes kardiovaszkuláris szövődmény).^{17,18}

Magyarországon evidenciákkal rendelkező és több dózist is tartalmazó, tehát flexibilis fix kombinációk a következő összetevőkből állnak aktuálisan rendelkezésre: benazepril+hydrochlorothiazid (HCT), bisoprolol+HCT, enalapril+HCT, irbesartan+HCT, lisinopril+amlodipin, lisinopril+HCT, losartan+HCT, quinapril+HCT, perindopril+amlodipin, perindopril+indapamid, ramipril+HCT, telmisartan+HCT, trandolapril+verapamil, valsartan+amlodipin, valsartan+HCT. A felsorolásból kitűnik a HCT-t tartalmazó kombinációk túlsúlya.

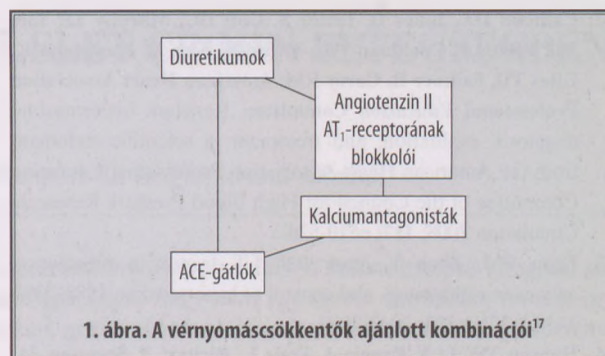
Bevezetés előtt állnak már hármás kombinációk is: valsartan+amlodipin+HCT, perindopril+amlodipin+indapamid.

Érdemes megemlíteni azt, hogy forgalomba került vérnyomáscsökkentő + sztatin fix kombináció is (pl. amlodipin+atorvastatin), amely a vérnyomáscsökkentésen túl lehetővé teszi a teljes kardiovaszkuláris kockázat csökkentését is.

Az orvosi munkát jól segítik egy-egy adott téma szakmai irányelvei. Két kiadás között elég nehéz az optimális időtartamot megtalálni, de ha rövid idő telik el az átdolgozások között, az inkább csak a „perc-emberkének” kedvez, ha túl sok, akkor nevésségesen elavulhat az előző kiadás. Mindenesetre a két kiadás közötti interregnum teszi lehetővé az újdonságok ismertetését és a kritikai észrevételek megtételét.

Irodalom

1. A Magyar Hypertonia Társaság Vérnyomásmérési Munkacsoportja (szerk: Barna I.): A vérnyomás mérése. *Hypertonia Nephrologia* 2006; **10**(s2): 15-26.
2. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1575-1585.



1. ábra. A vérnyomáscsökkentők ajánlott kombinációi¹⁷

3. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A: Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; **33**: 653-657.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; **288**: 2981-2997.
5. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N: Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010; **28**: 2329-2335.
6. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators: J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; **31**: 2897-2908.
7. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP; PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators: What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; **122**: 2142-2151.
8. Bansal N, Tandler BE, White WB, Mansoor GA: Blood pressure control in the hypertension clinic. *Am J Hypertens* 2003; **16**: 878-880.
9. Bastos JM, Bertoquini S, Polónia J: Prognostic value of subdivisions of nighttime blood pressure fall in hypertensives followed up for 8.2 years. Does nondipping classification need to be redefined? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; **12**: 508-515.
10. Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA: Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 1300-1305.
11. Bramlage P, Hasford J: Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review. *Cardiovasc Diabetol* 2009; **8**: 18-31.

12. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; **117**: e510-526.
13. Egan BM, Zhao Y, Axon RN: US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; **303**: 2043-2050.
14. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA: Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; **57**: 3-10.
15. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Gupte J, Lefkowitz M, Hester A, Shi V, Kjeldsen SE, Cushman W, Papademetriou V, Weber M; ACCOMPLISH Investigators: Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; **16**: 80-86.
16. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D: Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; **36**: 594-599.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waerber B, Williams B: Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**: 1105-1187.
18. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; **27**: 2121-2158.
19. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA: Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 805-812.
20. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ: Sleep 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004; **59**: 1089-1094.
21. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **376**: 1903-1909.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

MEGTÉVESZTŐ ENDOSZKÓPOS LELET CROHN-BETEGSÉGBEN

Dr. Miheller Pál, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Penetráló Crohn-betegségben gyakran keresünk belső sipolynyílást a kolonoszkópos vizsgálat során. Betegünk esetében egy, a colon lumenében észlelt nyílásról igazoltuk, hogy nem egy sipoly szájadéka, hanem egy Crohn-betegségben szokatlan nyálkahártyahíd. Bár ilyen eltérések gyakoribbak colitis ulcerosában, a beteg kórtörténete egyértelműsíti a gyulladással járó bélbetegség fajtáját.

Kulcsszavak: Crohn-betegség, sipoly, nyálkahártyahíd

Miheller P, Tulassay Zs: DELUSIVE ENDOSCOPIC FINDING IN CROHN'S DISEASE

SUMMARY: Internal orificium related to entero-enteral fistulas should be searched in penetrating Crohn's disease. We founded a lumen shaped alteration under colonoscopy in our patients suffering Crohn's disease which was proved to be a mucosal bridge. Mucosal bridge is much more common in long lasting ulcerative colitis, however the diagnosis of the patient was clearly defined previously

Key words: Crohn's disease, fistula, mucosal bridge

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 45–46.

A 38 éves férfi betegnek 1989 óta volt ismert Crohn-betegsége. 1993-ban gastrocolicus fistula miatt vastagbél-reszekció és gyomor-sutura történt. Ezt követően perianális sipolyrendszer miatt infliximab-kezelésben részesült, sikerrel. 2005-ben jobb oldali psoas-menti tályog miatt újabb vastagbél-reszekció történt, a vizsgálatok a tályogüreg és a rectum között igazoltak sipolyjáratot. A tályog perkután drenázsát követően enterokután sipoly maradt vissza. Az ismételt infliximab-kezelés során allergiás reakció alakult ki, azonban hígítási sorral deszenzitizálva végül a kezelés sikeresnek bizonyult, és az enterokután sipoly záródott. 2008 szeptemberében hasi abscessus miatt ismét műtét történt – ezúttal bélreszekció nélkül sikerült a tályogot kiirtani. 2008-tól még két, lázzal járó akut fel-lángolás miatt kezeltük a beteget.

Néhány hete ismét lázas állapot, széklepszám-növekedés, illetve hasi és a jobb lábba sugárzó fájdalom miatt jelentkezett a klinikán. Laboratóriumi paramétereiből a 11 g/l-es CRP-érték és a mérsékelt leukocytosis (11 G/l) emelhető ki.

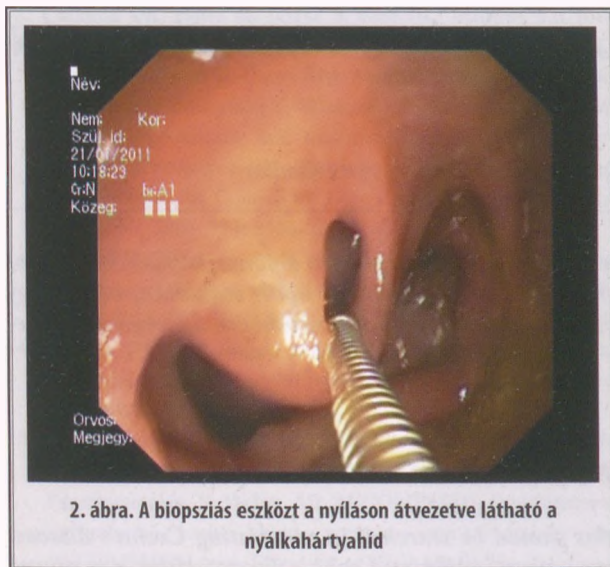
Az endoszkópia során a műtött vastagbélben csaknem teljesen ép nyálkahártyát találtunk. Az anustól számított kb. 40 cm-nél az 1. ábrán látható nyílást fedeztük fel. Első gondolatunk természetesen az volt, hogy a felfedezett nyílás egy sipoly szájadéka. Tekintettel azonban arra, hogy az észlelt nyílás környékén semmilyen gyulladással járó jel nem mutatkozott, felmerült a gyanú, hogy esetleg mégsem sipolyról van szó. A biopsziás eszközt a nyíláson átvezetve világos-

sá vált, hogy egy nyálkahártyahíd okozza a látott képet (2. ábra).

Nyálkahártyahídat inkább régóta fennálló colitis ulcerosa olyan eseteiben szoktunk látni, amikor a nyálkahártyát számos pseudopolypus tagolja. Betegünk esetében ez az endoszkópos lelet nem bizonytalanított el a gyulladással járó bélbetegség besorolásának tekintetében, hiszen a kórtörténet a Crohn-betegség diagnózisát megalapozza.

Belső, tályogot drenáló sipollyal szövődött Crohn-betegségben is csak az esetek egy részében sikerül en-





doszkóppal megtalálni a sipoly járatát. Betegünkben 2005-ben a perkután drénen befecskendezett metilénkékkel sikerült a sipoly rectalis orificiumát felfedezni. További segítséget jelenthet a tályog-bél összeköttetés igazolására steril kontrasztanyag befecskendezése.

Típusos esetben a sipoly nyílása körül a nyálkahártya gyulladt, fekélyes, ezt egy más beteg endoszkópos vizsgálata alkalmával készült képen mutatjuk be (3. ábra).

Betegünk kivizsgálását hasi UH-val és CT-vel folytattuk, mely ismét psoas- és ezúttal praesacralis tályogot is igazolt. A korábban operáló sebész az utolsó műtét alkalmával már jelezte, hogy a szövődmények és műtétek miatt kialakult összenövések újabb hasi feltárást csak akkor tesznek lehetővé, ha terminális ileostoma kialakítását végezhetik. Tekintettel azonban az ép vastagbélre, és arra, hogy a képalkotó eljárások alapján külső drenázs kivitelezhető, a beteg kérésére ezt a megoldást választottuk.

Levelezési cím: Dr. Miheller Pál
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: mihpal@yahoo.co.uk

AZ AKUT NEKROTIZÁLÓ OESOPHAGITIS – „FEHÉR OESOPHAGUS” ENDOSZKÓPOS KÉPE, ÓÉV-BÚCSÚZTATÁS NYOMÁN

Dr. Müllner Katalin, Dr. Reissman Péter, Dr. Tóth Miklós, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, MTA – SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az akut nekrotizáló oesophagitis ritka kórkép, amely típusos esetben a nyelőcső nyálkahártyájának diffúz fekete elszíneződésével jelentkezik. Emiatt gyakran „fekete nyelőcső” elnevezéssel is illetik. Ismert azonban, hogy akut nekrotizáló nyelőcsőgyulladás kialakulhat „nem fekete” nyelőcső formájában is, amelyet az akut nekrotizáló oesophagitis fekete formáját megelőző vagy azt követő állapotnak tartanak. A szerzők egy olyan akut nekrotizáló oesophagitis endoszkópos képét mutatják be, amely a kórkép „nem fekete” endoszkópos megjelenési formáját illusztrálja.

Kulcsszavak: akut nekrotizáló oesophagitis

Müllner K, Reissman P, Tóth M, Tulassay Zs: ACUTE NECROTIZING ESOPHAGITIS

SUMMARY: Acute necrotizing esophagitis is a rare disease typically presenting as a diffuse blackening of the esophageal mucosa (often considered to be synonymous with „black esophagus”). Recently, however, cases of acute necrotizing esophagitis have been reported with „non-black“ esophagus, and this is believed to be an earlier or later stage in the evolution of acute necrotizing esophagitis to/from its black form. Here the authors present a case report of acute necrotizing esophagitis that illustrates the endoscopic appearance of the „non-black” form.

Key words: acute necrotizing esophagitis

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 47–49.

Esetismertetés

A 46 éves nőbeteg kórelőzményéből 2008-ban grand-mal rohamok miatti neurológiai kivizsgálás szerepel. 2011. január elején haematemesis miatt más intézményben urgens gasztroszkópiát végeztek, amely fibrinnel és savhematinnal fedett fekélyeket írt le a nyelőcső teljes lefutásában. A sürgősségi ellátást követő megfigyelése alatt egy alkalommal grand-mal rohama zajlott, emiatt carbamazepin-terápiát kezdtek, majd további kezelés céljából klinikánkra helyezték át. Felvételekor epigasztriális fájdalmat panaszolt, a haematemesis nem ismétlődött, széklete sötétbarna volt, nem szurokfekete. Elmondása alapján alkoholt rendszeresen, napi 1-2 üveg sör, illetve 0,5 l bor mennyiségben fogyasztott. A panaszok kezdete előtt, szilveszteri ünneplés keretei között kb. 1 liter boros kólát fogyasztott, amelyet követően több alkalommal hányt, majd haematemesis jelentkezett. Fizikális vizsgálata során enyhe epigasztriális nyomásérzékenységet észleltünk. A haematemesis után 48 órával végzett kontroll felső panendoszkópos vizsgálata során a nyelőcsőben a fogsortól számított 22–38 cm között a

lumen körkörösén fibrines debrisellel fedett volt, aktuális vérzés jeleit nem láttuk, a széli részeken regeneráció kezdődő jeleit észleltük. A nyitott cardia alatt kb. 2 cm-es hiatus herniát írtunk le, retroflexióban vizsgálva egyéb eltérést nem láttunk. Az endoszkópos leletéből a bulbusban, a mellső falon leírt kb. 0,5 cm-es hosszanti fekély emelhető még ki.

A látott kép akut nekrotizáló oesophagitisnek felelt meg, az oesophagusfal megtartott folytonossága mellett, a gyulladás kezdeti jeleivel. Intravénás, majd 2×40 mg per os pantoprazol-terápia után ismételt vérzést nem észleltünk, így panaszmentesség mellett a per os diétát fokozatosan bővítettük folyékony pépes étrendre 2×2 gramm sucralfatgranulátum alkalmazása, ill. kiegészítő enterális táplálás mellett.

A beteget kontroll endoszkópos vizsgálatra jegyeztük elő 6 héttel a klinikánkon történt első vizsgálatot követően.

Megbeszélés

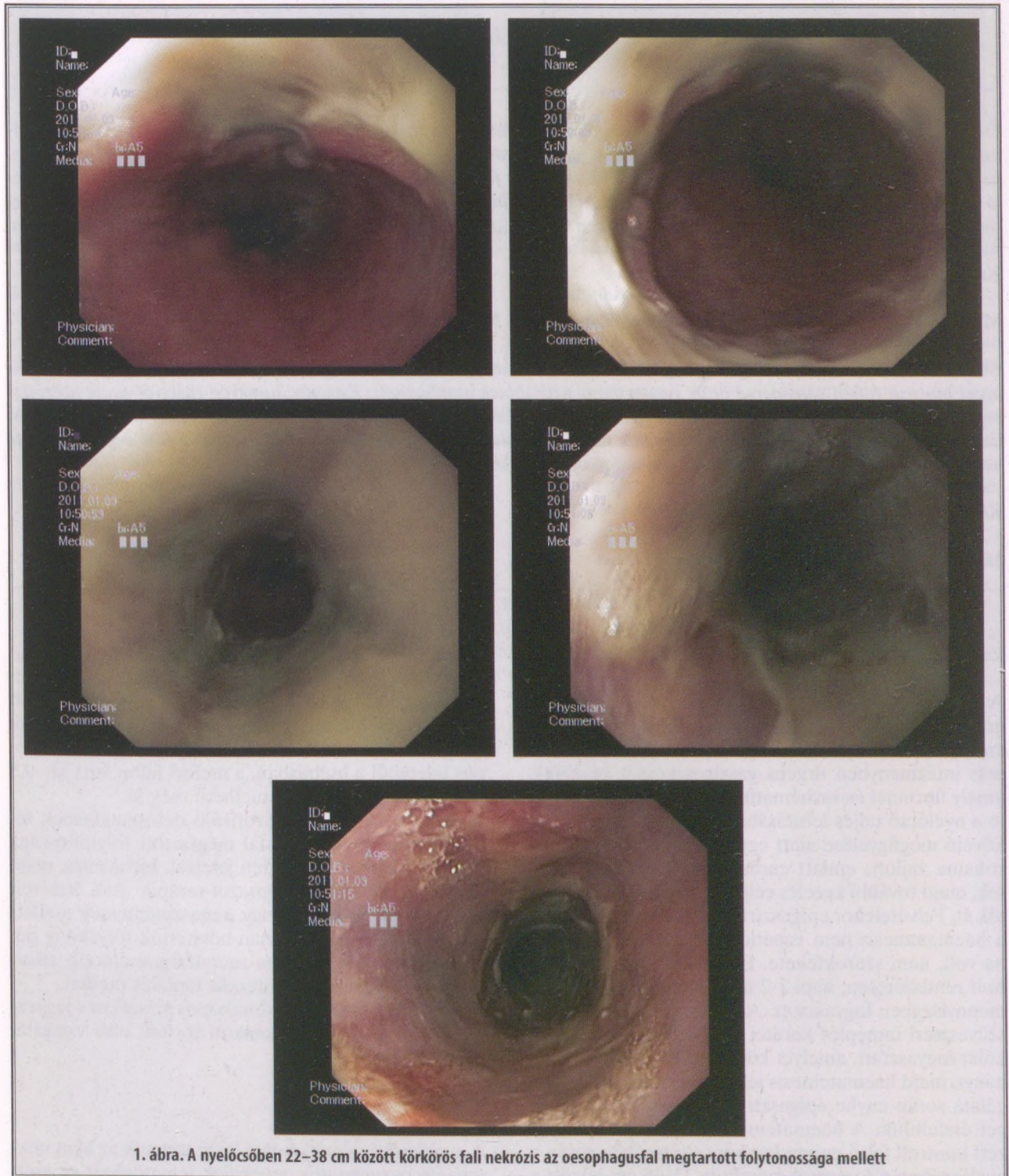
A nyelőcsővérzés ritka okai közé tartozik az akut nekrotizáló oesophagitis, amelynek jelentőségét az eset-

leges szövődményként fellépő nyelőcső-perforáció adja.

Az akut nekrotizáló oesophagitis ritka kórkép, etiológiája ismeretlen. A nyelőcsőfal-károsodás kialakulásában hipoperfúzió, ischaemiás károsodás játszhat szerepet, de excesszív alkoholabusus, ismétlődő hányás kapcsán a nyelőcsőbe kerülő gyomorsav

okozta korrózió is fontos lehet e kórkép kialakulásában.^{1,2}

A diagnózis endoszkópos vizsgálat alapján történik. Az endoszkópos vizsgálatok során a kórkép két formáját lehet elkülöníteni: a gyakoribb, típusos „fekete nyelőcsövet” a nekrotizáló oesophagitis színoinimájaként is említik, ill. az ún. „nem fekete” formánál



1. ábra. A nyelőcsőben 22–38 cm között körkörös fali nekrosis az oesophagusfal megtartott folytonossága mellett

az előbbire jellegzetes feketés-csíkolt elszíneződés elmarad. A „nem fekete” endoszkópos manifesztáció irodalmi adatok alapján a korábbi vagy későbbi makroszkópos megjelenési formája a „fekete nyelőcsőnek”.⁴ Szövetteni vizsgálat a nekrotikus debris jelenlétét mutatja életképes epithelium teljes hiánya mellett, gyakran a muscularis propriáig terjedő károsodással, amely potenciálisan teljes fali lízis kialakulásához vezethet. A kezelés döntően szupportív jellegű: intravénás folyadékpótlásból, parenterális táplálásból, protonpumpa-gátló kezelésből áll.

Esetünkben valószínűleg azért észleltünk csak fehéres fibrines felrakódást a korábbi savhematinos kép helyett, mert a haematemesist követően 48 órával történt klinikánkon az endoszkópos vizsgálat. Ekkor már a gyógyulás kezdődő jeleit észleltük a nekrosis széli részein (1. ábra).

Az akut nekrotizáló oesophagitis korai szövődményeként perforáció, mediastinitis alakulhat ki, amely

akár halálhoz is vezethet. Késői következményként strictura kialakulása említhető. A stenosisok kezelésében az akut szakasz lecsengését követően az endoszkópos ballonos tágításnak jut fontos szerep.³

Irodalom

1. **Grudell AB, Mueller PS, Viggiano TR:** Black esophagus: report of six cases and review of the literature, 1963-2003. *Dis Esophagus* 2006; **19**:105-110.
2. **Gurvits GE:** Black esophagus: acute esophageal necrosis syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 3219-3225.
3. **Gurvits GE, Shapsis A, Lau N, Gualtieri N, Robilotti JG:** Acute esophageal necrosis: a rare syndrome. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 29-38.
4. **Le K, Ahmed A:** Acute necrotizing esophagitis: case report and review of the literature. *J La State Med Soc* 2007; **159**: 333-338.

Levelezési cím: Dr. Müllner Katalin
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: mullner.katalin@gmail.com

AZ ENDOKRIN ÉS ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK GYAKORLATI KÉZIKÖNYVE C. MUNKÁRÓL

Leövey András, Nagy V. Endre, Paragh György, Rác Károly (szerk.)

A Medicina Könyvkiadó Zrt. Gondozásában, 2010 novemberében jelent meg Leövey András, Nagy V. Endre, Paragh György és Rác Károly professzor Urak szerkesztésében Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. E könyv hézagpótló jellegű, hiszen az utóbbi években az endokrin betegségek molekuláris hátterének kutatásában, a betegség diagnosztikájában és a kezelés terén is számottevő fejlődés történt. 2001-ben jelent meg legutóbb az endokrin és anyagcsere-betegségeket ismertető kézikönyv Leövey András szerkesztésében, ugyancsak a Medicina Könyvkiadó gondozásában A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. E kiváló könyv megjelenése óta az endokrinológiai és anyagcsere-betegségekre vonatkozó ismereteink jelentősen bővültek, ezért egy új, korszerű összefoglaló kézikönyv kiadása időszerű volt.

A kézikönyvet a magyar endokrinológiai és anyagcsere-betegségek négy kiemelkedő szaktekintélye szerkesztette, és irányításuk alatt a téma negyvenhat szakértője szerepel szerzőként, akik közül többen az endokrinológia és anyagcsere-betegségek kutatásának nemzetközileg is elismert képviselői. A kézikönyvben átfogó kép bemutatására törekedtek, amiben az endokrinológia és az endokrin és anyagcsere-betegségek elméleti háttere is röviden tárgyalásra kerül. A betegségek elméleti hátterét a 2001-ben megjelent előző kézikönyv részletesen ismertette. E könyvben a betegségek gyakorlati bemutatására helyezték a hangsúlyt, amivel egy olyan vezérfonalat adtak a klinikusok kezébe, amit a hétköznapi munkájuk során is hatékonyan használhatnak.

A könyv 17 fejezetet és függelék tartalmaz. Az endokrin szervek és a főbb anyagcsere-betegségek tematikus tárgyalása (hypothalamus-hypophysis, pajzsmirigy, kalcium-anyagcsere, mellékvese, nemi mirigyek, diabetes mellitus, metabolikus szindróma) mellett több speciális kérdéskört is részletesen bemutat, így az emésztőrendszeri hormonokat és endokrin kör-

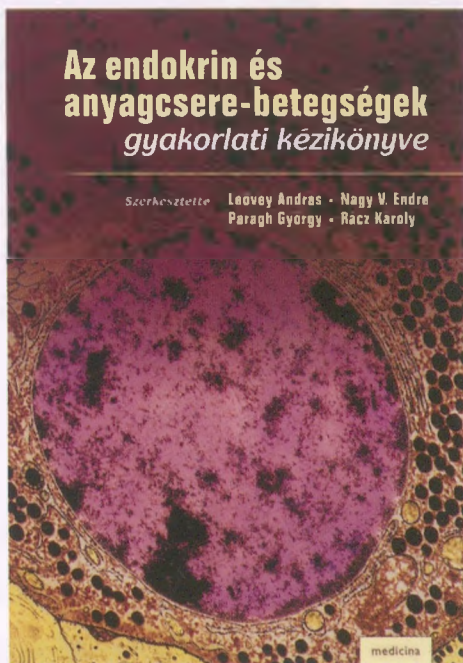
képeket, az öröklődő endokrin tumor szindrómákat, az autoimmun poliendokrin szindrómákat, az időskor endokrinológiáját, a hormontermeléssel járó malignus betegségeket és a lipoprotein-anyagcsere zavarait. A kézikönyv korszerű kutatási irányokhoz igazodását jelzi, hogy az endokrin rendszert károsító környezeti hatásoknak (endokrin diszruptorok) külön fejezetet szentel. A nemi mirigyek betegségeit ismertető részben a hazai szakirodalomban elsőként, a transzszexualitást külön fejezet ismerteti.

E gyönyörű kiállítású könyvben számos színes ábra és táblázat segíti a megértést, és a szerzők saját képanyaguk bemutatásával hasznos segítséget nyújtanak a betegségek szemléltetéséhez, a kórképek felismeréséhez. Mind a belgyógyászati, mind a nőgyógyászati, mind a gyermekgyógyászati endokrinológia kórképeit részletesen mutatja be, és a határterületi kérdéseket is tárgyalja. E kézikönyv nemcsak a klinikai endokrinológia szakorvosainak, hanem valamilyen diszciplína orvosainak is ajánlható, hiszen az endokrin és anyagcsererendszer betegségeivel, eltéréseivel a hétköznapi gyakorlatban szinte mindenki szembesülhet. Az orvostanhallgatóknak és a rezidenseknek is hasznos segítséget nyújthat ezeknek az összetett betegségeknek a megértésében. A kézikönyv a gyakorlatban leginkább használt laboratóriumi vizsgálatok referencia- és átszámítási értékeit is tartalmazza, ami a gyakorlati klinikai munkában közvetlen segítséget nyújthat.

Bár az internet korában gyakran mondják, hogy a hagyományos, nyomtatott könyvek jelentősége a jövőben fokozatosan csökkenni fog, ez bizonyára nem vonatkozik az ilyen típusú, átfogó szakkönyvekre. Ez a kézikönyv felbecsülhetetlen segítséget nyújthat mindazoknak, akik a klinikai gyakorlatban az endokrin és anyagcsere-betegségek kezelésének kérdéseivel szembesülnek.

Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem AOK, II. Belgyógyászati Klinika



OPERASZTÁROK A HARMÓNIA ORVOSKLUB HANGVERSENYÉN

Fergeteges operaparádében és magas szintű kulturális idegenvezetésben lehetett része azoknak, akik elmentek 2011. január 6-án a Harmónia Orvosklub évnítói rendezvényére. A 2004-ben dr. Banai János belgyógyász-gasztroenterológus professzor által alapított klub idei első estjén ezúttal a Szegedi Opera zenés történetével, a hangverseny előtt-után pedig Józsa Emmi selyemfestészetével ismerkedhettek az érdeklődők a Semmelweis-szalokban (Budapest, Üllői út 26.). A szalok egykor az egyetem könyvtáraként szolgált (a vitrinekben álló könyvek még mindig felidéznek ezt a hangulatot), a csütörtöki estén azonban olyan



miliőbe csöppent a látogató, mintha a 19. századba tett volna időutazást, ahol a házigazdák meghívásának köszönhetően egyáltalán nem kizárt, hogy éppen Chopin, Liszt vagy a korszak valamelyik híres operacsillaga lép a pódiumra. Ezúttal az utóbbi valósult meg, természetesen kortárs közreműködőkkel: világjáró operaszatárjaink, Keszei Bori, László Boldizsár és Bretz Gábor énekeltek Katona Anikó, a Magyar Állami Operaház korrepetitorának zongorakíséretével.

A hangverseny „idegenvezetője”, azaz műsorvezetője, dr. Csernay László szegedi radiológus professzor volt, aki imponáló színháztörténeti ismeretekkel vázolta fel városa operajátzásának történetét, a kezdetektől, a Szegedi Nemzeti Színház 19. századi felavatásától kezdve egészen napjainkig. Részletesebben 1934-től ismertette a szegedi operajátzást, lévén ekkor került oda Fricssay Ferenc, korának egyik legkiválóbb karmestere, aki tíz éven át irányította a szegedi dalszínház zenei előadásait. Fricssaynak köszönhetően nemcsak a város operabemutatói nőttek meg ugrás-szerűen, hanem bizonyára nagy szerepe volt abban is, hogy olyan nemzetközi nagyságok emelték hangversenyeikkel a város zenei életének színvonalát, mint

Dohnányi Ernő, aki a '30-as évek zenei életének meghatározó személyisége volt. Csernay professzor történeti visszatekintése során szóba került Vaszy Viktor munkássága, aki kétszer is (a 2. világháború és az '50-es évek sötét átmeneti időszakának után) újjászervezte a szegedi operatagozatot. Esett szó Pál Tamás korszakairól, Oberfrank Gézáról és Péterről, Molnár Lászlóról, Gyüdi Sándorról és a legújabb rendezői nemzedéket képviselő, „oroszlánkörmeit Szegeden élesítő” Kovalik Balázsról is. A látványos powerpoint-os illusztrációk mellett részletet hallhattuk Fricssay német nyelven elmondott önéletrajzából, valamint a kiváló szegedi énekesek közül egy-egy bejátszást Simándy Józseffel (Bizet: Carmen – Don José), Berdál Valériával (Weber: A bűvös vadász – Annuska) és Gregor Józseffel (Mozart: Figaro – címszerep).

Ha könyvkiadó lennék, a hallottak alapján nyugodt szívvel rábíznám Csernay doktorra Szeged operatörténetének megírását. Előadását nemcsak hatalmas lexikai tudása tette lenyűgözővé, hanem személyes élményeinek felidézése, mellyel egyúttal Szeged operéletének megbízható krónikásává lett. Ám korántsem száraz, egyhangú statisztikákra gondoljon a kedves Olvasó, hanem olyan – adatokkal óvatosan adagolt – operatörténetre, melyben a tudományosan korrekt intézménytörténet békésen megfér a humorral fűszerezett személyes élményekkel. Különösen megható volt a Gregor Józseffel való barátság felelevenítése. Sőt, színházról lévén szó, olykor még a pletykarovat is szóba került, egy-két – szó szerinti – „szalonképes” történettel.

Csernay doktor mindig úgy irányította mondanóját, hogy a fellépő művészek műsorukkal egyben ízelítőt adtak a Szegedi Színház egykori repertoárjából. Az est során elhangzott hét operarészlet izgalmas felfedezőútra invitált, mivel mindegyik ária a szerelmet énekelte meg, különböző szituációkban és különböző oldalokról megközelítve. Elsőként a Cotton Club Singers valamikori frontembere, László Boldizsár mutatkozott be, aki ma már a Szegedi Színház operatagozatának magánénekesé. Verdi Álarcosbáljának Riccardójaként az igaz barátság és a szerelem közt vergődő férfi lelkiállapotát formálta meg nagy beleéléssel, majd Puccini Toscájának Levéláriájában az élettől és szerelmétől búcsúzó Cavaradossi drámája elevenedett meg. Hangjának hatalmas átütő ereje van, ám nem hangereje, hanem annak megannyi színe és a kavargó érzelmek szuggesztív ábrázolása tették előadását emlékezetessé. Bretz Gábor Escamillo belépőjét énekelte először Bizet Carmenjéből. Nem volt szüksége sem díszletre, sem jelmezre, csu-



pán hangjának plaszticitására, egy-egy szemvillanásra vagy éppen fejmozdulatára, hogy megsejtse hallgatóságával, a szépséges cigánylány miért hagyta ott az egyébként jóvágású Don Josét a sikeres, öntudatos torreadorért. Figaro 4. felvonásbeli áriájának elő-

adásakor a szerelem mellett ezúttal a bosszú és a féltékenység is megjelent interpretációjában.

Keszei Bori bájos lényével hamar beopta magát a közönség szívébe. Világos tónusú szopránja kiválóan illett Mozart Figarójának Suzanne-jához, a nagy állóképességet igénylő Violetta-nagyáriában (Verdi Traviátájából) pedig megmutatta hangjának gazdag színeit, lenyűgöző dinamikai árnyalatait is. A hangversenyt Zerlina és Don Giovanni kettőse zárta Mozart Don Giovannijának 1. felvonásából Keszei Bori és Bretz Gábor előadásában. Minimális eszközökkel varázsoltak színházat a Semmelweis-szalomba, gesztusokat, tipikus operai lelkiállapotokat és magatartásformákat felvillantva. Az áriákat kísérő Katona Anikó mindvégig magas fokon, érzékenyen, az énekeseket ihlető partnerként adott biztos alapot az est egésze folyamán. (2011. január 6. – Semmelweis-szalón. Rendező: Harmónia Orvosklub)

*Dr. Kovács Ilona
zenetörténész*

A túlélő probiotikum

pearls™

Túlélő, engedelmes és ott segít, ahol kell!



Acidophilus Pearls™ kapszula
a természetes emésztés
segítésére antibiotikus
kezelés alatt
Napi adag 1 kapszula



Pearls IC™ kapszula
6 probiotikus baktériumot
tartalmazó étrend-kiegészítő
a természetes bélflóra
fenntartására
Napi adag 1 kapszula



Pearls YB™ kapszula
a nő intim probiotikuma
Napi adag 1 kapszula



Pearls Winter+™ kapszula
a hűvösebb időszak
probiotikuma, laktoferrinnel
Napi adag 1 kapszula

Schwabe Hungary Kft.
1105 Budapest, Bolgár u. 4.
Tel: (1) 431-89-34 • Fax: (1) 431-89-53
asihun@t-online.hu • www.pearlshungary.hu

A Pearls™ túlélő probiotikum szabadalmaztatott

True Delivery Technológiával

készült, melynek védőrétegei megóvják a baktériumokat a levegő oxigén-jétől, a nedvességtől, továbbá a gyomorsav roncsoló hatásától!

Őrizze meg mikroflórájának egyensúlyát probiotikum szedésével!

Étrendkiegészítő

