

## II. MÁJNAP

SOTE NET díszterem

Budapest, 1997. június 9.

09.<sup>00</sup>-09.<sup>10</sup>: **Megnyitó**

*dr. Riesz Tamás (HIETE Családorvosi Tanszék)*

09.<sup>10</sup>-09.<sup>30</sup>: **Beszámoló a Magyar Gastroenterológiai Társaság 39. Nagygyűléséről  
(1997.06.03-07.)**

*prof. dr. Szalay Ferenc (SOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika)*

09.<sup>30</sup>-10.<sup>00</sup>: **A gastrointestinalis rendszer elváltozásai chronicus májbetegségekben**

*dr. Zágoni Tamás (SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika)*

10.<sup>00</sup>-10.<sup>30</sup>: **Felső panendoscopia során észlelt kóros elváltozások gyomorpanaszok  
nélküli alkoholos májbeteggekben**

*dr. Péter Zoltán (Szent László Kórház)*

10.<sup>30</sup>-11.<sup>00</sup>: **Vita, szünet, kiállítás**

11.<sup>00</sup>-11.<sup>30</sup>: **A cholelithiasis endoscopos kezelése**

*prof. dr. Papp János (SOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika)*

11.<sup>30</sup>-12.<sup>00</sup>: **A cholelithiasis sebészi kezelése**

*dr. Keleti György (Szent László Kórház)*

12.<sup>00</sup>-12.<sup>30</sup>: **Konzervatív terápia**

*dr. Bodnár András (Szent Erzsébet Kórház)*

12.<sup>30</sup>-13.<sup>00</sup>: **A cholelithiasis kezelésének modern szemlélete (kerekasztal)**

*moderátor: dr. Telegdy László (Szent László Kórház)*

13.<sup>00</sup>-14.<sup>00</sup>: **Kiállítás, ebédszünet**

14.<sup>00</sup>-14.<sup>30</sup>: **Chronicus májbetegség és szénhidrát anyagcserezavar**

*dr. Gerő László (SOTE I. sz. Belklinika)*

14.<sup>30</sup>-15.<sup>00</sup>: **Oralis antidiabetikumok alkalmazása chronicus májbeteggekben**

*prof. dr. Pogátsa Gábor (Országos Kardiológiai Intézet)*

15.<sup>00</sup>-15.<sup>30</sup>: **Insulintherapia és chronicus májbetegség**

*dr. Baranyi Éva (Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem)*

15.<sup>30</sup>-16.<sup>00</sup>: **Vita, kiállítás, tesztvizsga**

**Üléselnök: dr. Telegdy László**

## A GASTROINTESTINALIS RENDSZER

### ELVÁLTOZÁSAI CHRONICUS

#### MÁJBETEGSÉGEKBEN

---

*Zágoni Tamás dr.*

*SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika*

*Budapest*

Mind acut, mind chronicus májbetegségekben gyakran előfordul, hogy emésztőrendszeri tünetek és/vagy endoscopos elváltozások kapcsán diagnosztizáljuk őket.

Bármely vírus okozta acut hepatitis prodromájában előfordulhat hányinger, hányás, étvágytalanság, esetleg felhasi teltségérzet, felhasi dyscomfortérzés, pyrosis. E tünetek elsősorban acut hepatitisre jellemzőek, gondolnunk kell arra azonban, hogy B, C, D és non-A-E vírus okozta chronicus hepatitis esetében a betegség acut hepatitissel kezdődik, vagy lefolyása során acut hepatitishez hasonló tünetek is észlelhetők.

Chronicus májbetegségekben, de egyéb betegségekben is érdekes, kevésbé ismert kórkép az ún. **GAVE** (gastric antral vascular ectasia). A kórkép diagnózisát endoscopos vizsgálat biztosítja, melynek során igen színes, sokféle elváltozást láthatunk. Az egész gyomorban piros foltozottság, az antrumban foltos hyperaemia, erosiók; a corpusban kígyóbőrszerű rajzolat figyelhető meg. Az elváltozások súlyossági foka irodalmi adatok szerint a portalis nyomással nem arányos. A syndroma szövettani képét az antrum lamina propriajának capillaristágulatai, a capillarisek hyperplasiája, helyenként fibrinthrombusokkal való elzáródása jellemzi. Klinikai jelentősége abban áll, hogy szinte mindig occult, ritkán acut vérzést okoz. A vérzés általában intermittálóan jelentkezik. Első leírója chronicus gastrointestinalis vérzés kapcsán Rider (1953) volt. Az elváltozás 40%-ban chronicus májbetegség kísérőjelensége. Ehhez a kórképhez szorosan kapcsolódik, sok szerző szerint annak egy speciális formája az ún. watermelone-stomach („görögdinnye-gyomor”), mely leggyakrabban májcirrhosishoz társul. Ilyenkor endoscopos vizsgálat során az antrumban hosszanti vörös, kissé előemelkedő csíkozottság látszik. A piros csíkokat nagyrészt túlburjánzott capillarisek képezik. Az elnevezés Jabbaritól származik (1984). Ugyanezt a kórképet sok hasonló, sokszor szellemes névvel is ellátták: pl. honeycomb-stomach, haemorrhagiás gastritis, stb. E kórképek pathogenesisé nem tisztázott. Jabbari és Gardiner a kórkép hátterében a laza antrumnyálkahártya pyloruson át történő prolapsusát feltételezte. Társbetegségek lehetnek achlorhydria+perniciosa-szerű anaemia. Hasonló (esetleg tünetmentes) elváltozások a vékonybélben és a rectumban is előfordulhatnak (ún. watermelone rectum). Az endoscopos és a szövettani kép alapján sokszor „gastritisnek” véleményezik, elsősorban azok, akik a kórképet nem ismerik. NSAID-kezelés a vérzés veszélyességét fokozza hasonló esetekben. A kórkép nőkben gyakrabban fordul elő, elsősorban az idős kor betegsége (nő:férfi arány 3:1, átlagos életkor 70 év, a legfiatalabb közölt beteg kora: 42 év). Chronicus májbetegségekben

kívül autoimmun betegségekben (pl. scleroderma, immun-thyreoiditis), pulmonalis fibrosisban, nagyvérköri pangást okozó szívbetegségekben, haematologiai betegségekben (pl. plasmocytoma) és chronicus veseelégtelenséggel járó kórképekben is előfordul. A diagnózist elsősorban az endoscopos kép biztosítja. A szövettani vizsgálat az endoscopos képpel együtt értékelhető jól. Esetleges vérzés jelenlétét izotópos vizsgálattal is igazolhatjuk. Differenciáldiagnózisában gondolnunk kell az ún. „antrumgastritis” (bár kérdéses, hogy ezt az elnevezést egyáltalán szabad-e használnunk. Még messze vagyunk attól, hogy az endoscoposok ún. bibliáját, a Maratka, cseh professzor által írt endoscopos nomenklatura-jegyzéket konzekvensen alkalmazzuk, amihez valójában igazodnunk kellene), az Osler-kór, az angiomák, valamint a Kaposi-sarcomára.

Terápiájában a H<sub>2</sub>-receptorblockolók, a sucralfat (Venter, Alusulin, stb.) mellett steroidok alkalmazhatók. Endoscopos terápiás fegyvertárunkból az ún. EHT-szonda (electro-hydro-thermo-szonda), a Laser alkalmazható. Végző megoldásként distalis gyomor-resectio végzése válhat szükségessé. Erre elsősorban akkor kényszerülünk, ha a beteg hosszabb időn át gyakori hospitalizációt igényel, transzfúziós igénye nagy. A congestiv gastropathia jelenléte és súlyossági foka nem mutat összefüggést a Helicobacter pylori előfordulásának gyakoriságával.

A **papillitis** önálló entitásként aligha állja meg a helyét. Acut alkohol-hepatitis, különböző etiológiájú acut és chronicus pancreatitisek kísérőjelensége lehet.

A duodenalis fekély praevalentiája alkoholistá betegekben 5x nagyobb (10-15%). B-CAH, PSC is azonos mértékben növeli a nyombélfekély előfordulásának gyakoriságát. Praevalentiája a portalis hypertensio mértékével viszont nem mutat összefüggést. A nyombélfekély praevalentiája valószínűleg primaer biliaris cirrhosis esetén is nagyobb, de az eredmények ellentmondóak. A chronicus májbetegségekben gyakran alkalmazott steroid-terápia szerepe nem igazolható duodenalis fekély létrejöttében. Cirrhosisban gyakori hypochlorhydria ellenére a nyombélfekély gyakrabban fordul elő mint az ún. egészséges populációban. E gyakoriságot magyarázhatja a cirrhosisos betegekben észlelt hypergastrinaemia. A májbetegségekben gyakori cholestasis statisztikai számítások szerint nem játszik szerepet a duodenalis ulcus létrejöttében.

Májcirrhosisos betegekben a felső gastrointestinalis tractusból származó vérzések leggyakoribb forrásai: az oesophagealis varixok (18-41%), az ún. „gastritis” (29-59%) mellett a duodenalis fekély (7,4-16%). A „gastritis” diagnózis a legtöbb esetben congestiv gastropathiát jelent. A varixok jelentős mértékben megnövekedett portalis nyomás következtében jönnek létre, vérzést csak előrehaladott stádiumban okoznak. Átmérőjük arányos a portalis nyomás fokozódásának mértékével és a vérzésveszéllyel. Érdekes endoscopos tünet az ún. red spot sign (piros folt-jel), mely közvetlen vérzésveszélyre utal. A „gastritis” cirrhosisban gyakoribb, oka feltehetően a capillaris-keringés intenzitásának fokozódása. (A pontos helyzetfelmérés a congestiv gastropathiával való jelentős átfedés miatt nehéz.) A gyomor mucosájának acut erosiói és fekélyei is gyakoribbak alkoholos májbetegségekben.

A gastro-oesophagealis refluxot relatív kismennyiségű alkohol fogyasztása is fokozza, egészséges emberekben is. Ennek oka a nyelöcső és a gyomor motilitaszavarai mellett a LES-tónus csökkenése lehet.

Alkoholista betegekben a pepticus és a mycoticus oesophagitis is gyakrabban fordul elő. A mycoticus oesophagitis gyakoribb voltáért minden bizonnyal az alkoholizmus okozta immunsuppressio tehető felelőssé elsősorban.

A nyelvcsőcarcinomás megbetegedések nemek és országok szerinti megoszlása is szoros összefüggést mutat az alkoholfogyasztás mértékével.

A szeszesisital fajtája is rizikótényezőnek látszik.

Májtranszplantációt követően a chronicus rejekció okozta graft-versus-host reakciót az egyéb klinikai tünetek mellett a vastagbélből (esetleg a gyomorból) vett minta szövettani vizsgálatával állapíthatjuk meg. Mind a macro- mind a microscopos kép jellemző ilyen esetben: az endoscopos képet a vastagbél nyálkahártyájának foltos hyperaemiája jellemzi. A szövettani képet selectiv nyálkahártya-károsodás: sejtnecrosisok mellett a crypták destructiója jellemzi. A vékonybélben boholyatrophia is előfordul.

## FELSŐ PANENDOSCOPIA SORÁN ÉSZLELT KÓROS ELVÁLTOZÁSOK GYOMORPANASZOK NÉLKÜLI ALKOHOLOS MÁJBETEGEKBEN

---

*Péter Zoltán dr., Makara Mihály dr., Szabó Olga dr., Telegdy László dr.,*

*Zágoni Tamás dr.\**

*Szent László Kórház, III. sz. Belgyógyászat*

*\*SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika*

*Budapest*

Az oesophagus varixok előre meg nem jósolható jelenléte és súlyossági foka miatt májcirrhosis diagnózisának felállítását követően felső panendoscopia végzése javasolt. Ugyanakkor egyes irodalmi adatok szerint májcirrhosisban a pepticus fekélyek, a reflux oesophagitis, az acut és chronicus gastritis és a gombás oesophagitis is gyakrabban fordulnak elő.

Ezzel szemben tudomásunk szerint nincs olyan irodalmi adat, amely az egyes kóros elváltozások alkoholos májbetegekben (nem csak májcirrhosisban) való praevaletenciáját tárgyalná és nincs állásfoglalás azzal kapcsolatban, hogy alkoholos májbetegségben mikor indokolt a felső panendoscopia elvégzése, illetve májcirrhosis betegek követése során mikor indokolt újabb felső panendoscopia végzése.

Választ keresve a fenti kérdésekre, egy retrospektív vizsgálat során összehasonlítottuk a felső tápcsatornai betegségre utaló tünetekkel rendelkező és ilyen tünetekkel nem rendelkező betegek vizsgálati eredményeit.

Leggyakrabban oesophagus varicositást (54%), portalis hypertensiv gastropathiát (40%), gyomor erosiókat (20%), reflux oesophagitist (20%), nyombélfekélyt és erosiókat (8-8%), gombás oesophagitist (8%), valamint gyomorfekélyt (6%) találtunk.

A kóros leletek és a kezelést igénylő elváltozások százalékos aránya a májbetegség súlyosságával párhuzamosan nőtt.

Összehasonlítva a tünetekkel rendelkező és tünetmentes betegeket nem találtunk szignifikáns különbséget a kóros leletek és a kezelést igénylő elváltozások előfordulási gyakoriságában. Még kisebb volt a különbség, ha csak a súlyos stádiumban lévő májbetegeket hasonlítottuk össze.

Mivel számottevő felső tápcsatornai elváltozások lehetnek jelen minden arra utaló tünet nélkül, nem csak májcirrhosisban, hanem minden súlyos stádiumban lévő alkoholos májbetegség (acut alkoholos hepatitis, chronicus alkoholos májkárosodás) esetén indokolt felső panendoscopiát végezni. Ezzel súlyos, akár életet veszélyeztető szövödmények

előzhetők meg. Kontroll felső panendoscopia végzése javasolható, ha a már ismert májbetegség decompensatiójára utaló tünetek lépnek fel.

## A CHOLELITHIASIS ENDOSCOPOS KEZELÉSE

---

*prof. dr. Papp János*

*SOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika*

*Budapest*

### **Az epekövesség - elhelyezkedés szerint**

- Epehólyag kövesség - cholelithiasis
- Epeúti kövesség - choledocholithiasis

### **A cholelithiasis gyógyítása**

Kell-e gyógyítani?

- Okoz-e panaszt, bajt?
- Okoz-e később panaszt, bajt?

Kell-e gyógyítani?

- Ha igen, akkor kiket?
- Ha már tudjuk kiket, akkor hogyan?

### **Milyen gyakran okoz panaszt a cholelithiasis?**

- Nagy ultrahangos tanulmányokon alapuló vizsgálatok szerint az epeköves betegek 60-80%-a tünetmentes, azaz a kimutatható epeköve még soha nem okozott panaszt, „néma” köve van.
- A panasszal rendelkező maradék 20-40%-ot természetesen valamilyen módon kezelni kell.

### **Mi történjen a „néma” (azaz panaszt nem okozó) epekővel**

#### **A kezelés mellett szól:**

- Előbb vagy utóbb panaszok, szövődmények keletkezhetnek, amelyet jobb megelőzni.
- Az elective cholecystectomy, gyakorlatilag 0% mortalitással végezhető.
- A már egyszer szövődményt okozott epehólyag eltávolítása már 3-5%-os mortalitással jár.
- Epehólyag carcinoma prophylaxis - a carcinoma szinte mindig köves epehólyagban keletkezik.

#### **A kezelés ellen szól:**

- A „néma” köves betegek jelentős része élete végéig panaszmentes marad.
- Az epehólyag carcinoma ritka betegség és egyelőre semmiféle bizonyíték nincs arra, hogy a prophylacticus cholecystectomy a betegek életét meghosszabbítaná.

## A „néma" kövek sorsa

A 60-as években 781 „néma" köves epebeteget 11 éven át követve 33%-ukban alakultak ki panaszok és 18%-ukban szövődmények.

Ezt a vizsgálatot sok módszertani kritika érte (a betegek kiválasztása és a követési mód miatt, így eredményeiket nem lehet általánosítani).

Egy másik vizsgálat szerint: 135 „néma", átlagosan 74 éves (42% ffi.) epeköves, többnyire fehér beteget 58 hónapon át követtek.

Az 58 hónapos követési idő alatt 10,4%-ban keletkezett fájdalom és 7,4%-ban történt cholecystectomy.

Egy harmadik vizsgálatban 123 „néma" epeköves, kizárólag fehér, átlagosan 54 éves, többségében férfi egyetemi tanárt 24 éven át követtek és a panaszok jelentkezését, valamint a szövődmények alakulását vizsgálták.

16-ban keletkezett epekőre visszavezethető panasz, a panasz keletkezésének valószínűsége:

- 5, 10, 15 és 20 éves utánkövetéssel: 10+/-3%, 15+/-4% és 18%.

## A panaszt okozó epekövek sorsa

- A beteg túri panaszát - „diétás" kezelés
- Cholecysta eltávolítás
- Nyílt cholecystectomy
- Laparoscopos cholecystectomy
- Konzervatív - belgyógyászati kezelés
- Systemás köoldás
- ESWL
- Közvetlen köoldás

Egy vizsgálatban 556 beteget követve 242 betegen történt cholecystectomy, ebből 189 betegen fájdalom, 47 betegen cholecystitis, 6 betegen pedig egyéb okok miatt. 314 beteg műtét nélkül viselte panaszát.

## Köoldó kezelés

- Az epehólyag megtartásával történik rendszerint akkor, ha az epekő keletkezésre hajlamosító ok csak átmeneti (intenzív fogyókúra, esetleg terhesség után)
- Feltétel rendszer:
  - működő epehólyag (scintigraphia)
  - 1,5 (2,0) cm-nél kisebb kövek
  - koleszterin kövek (natív hasi felvétel, CT scan denzitás)
  - A kövek kevesebb, mint az epehólyag felét töltik ki
  - 0,5-2 éves tartós kezelés

Gyógyszeres kezelés

- Ursodeoxycholsavval és/vagy chenodeoxycholsavval történik (5-7,5 mg/kg/nap)
- A sikerességi arány - fordított módon összefüggve a beválasztási kritériumok szigorúságával: 35-70%.
- A sikeresség nem dózis függő.
- 11 éves követés során a kő recidiva 50-70%

Közvetlen köoldó kezelés

- Az oldószer bejutását szolgáló katheter behelyezése műtéttel (Kehr cső), endoscoposan, laparoscoposan, percutan transhepaticus úton történhet.
- Oldószerként monoctanoin és methyl-tert butyleter szolgál - pigment kövek esetén EDTA.



- Sok a toxikus mellékhatás és igen invazív a bejuttatás módja.
- Bentmarad az epehólyag.

#### ESWL + kőoldó kezelés

- Külső és fókuszált energia közlésével a köveket széttörik.
- Következésképpen: A kövek egy része távozni képes a d. cysticuson és a Vater papillán át. A kő alkalmasabb substrátja a kőoldó kezelésnek.
- A beválasztási kritériumok hasonlóak a kőoldáshoz: csak nagyobb kövek is kezelésre kerülhetnek, ezzel szemben előnyös, ha számszerűen csak kevés kő van a betegnek.
- A kezelés fájdalommal és szövődémmel járhat.
- A kő recidív arány a kőoldással egyező.

### **Az operatív epeúti endoscopos eljárások (I.)**

- A Vater papillát tágító eljárások
- Endoscopos sphincterotomia
- Endoscopos ballon tágítás
- Kő extractió eljárások
- Dormia kosár
- Ballon katéter
- Kő töréses eljárások
- Mechanikus lithotriptor
- Elektrohidraulikus lithotripsia
- Lézer lithotripsia
- ESWL

### **Endoscopos sphincterotomia indikációja choledocholithiasis kezelésére**

- Cholecystectomy után (Kehr dr. nélkül)
  - Cholecystectomy után (Kehr dr. mellett)
  - Ha betegnek panasza van, és a Kehr dr. még nem távolítható el
  - Ha nem sikerült a Kehr dr. útján az extractio
  - Epehólyag a helyén
  - Idősek
  - Nagy műtéti kockázat esetén
  - Betegeken, akiken az epehólyag kövességet konzervatív módszerrel kezelik
  - LC előtt
  - Biliaris pancreatitisben
  - Acut cholangitisben
- Összegezve a choledocholithiasis esetek több mint 90%-ában indokolt az endoscopos sphincterotomia

### **Az operatív epeúti endoscopos eljárások (II.)**

- Kőoldás
- MTB segítségével helyben
- ursochenodeoxycholsavval tartósan
- Drainezési eljárások
- nasobiliaris drain
- endoprothesisek
- „pig tail”

- műanyag endoprothesis
- magától táguló, fém endoprothesis

### **Operatív epeúti endoscopia cselekvési sora choledocholithiasis miatt**

- Endoscopos retrograd cholangiographia (ERC)
- Endoscopos sphincterotomia (EST) vagy a Vater papilla ballon tágítása
- (Kötörés)
- Kő extractio
- (Biztonsági drainezés)

### **Kő megkissebbítési módszerek**

- Kötörés
- Mechanikus
- Lézer
- Elektrohidraulikus
- ESWL
- Kőoldás

Valamennyi módszer birtokában és a percutan transhepaticus megközelítést is alkalmazva a kövek közel 100%-a eltávolítható.

### **Kő kihúzás**

Endoscopos sphincterotomiát követően az epeúti kő eltávolítására a következő lehetőségek vannak:

- Spontán kő távozás
- Dormia kosaras kő kihúzás
- Ballon katheteres kő eltávolítás

### **Az endoscopia szerepe a laparoscopos cholecystectomy (LC) mellett kettős:**

- Az epeúti kövesség kezelése
- A LC szövödményeinek kezelése

**Mind a nemzetközi és magyar adatok, mind pedig az elmúlt évek tendenciája alapján az epékő betegség gyógyításában a laparoscopos cholecystectomiáé (LC) a főszerep.**

### **Az epeúti kövesség kezelése**

Az epehólyag kövesség mintegy 10-15%-ban (Hüttl igen nagy gyűjtött anyagában 20%-ban) choledocholithiasissal párosul.

### **Ki kezelje és hogyan az epeúti kövességet a laparoscopos cholecystectomy alkalmával?**

- Az Egyesült Államok 19 vezető sebészeti intézetében a choledocholithiasis az LC során végzett cholangiographiával 94%-os biztonsággal megtalálható.
- Mindössze 7%-ban történt „conversio”.
- 0,9%-ban volt epeúti sérülés.
- A 24 órás postoperatív mortalitás 0,4%-os volt.

- Ehhez képest nem növekedett 30 napos postoperatív mortalitás sem
- 7% volt a szövődmények gyakorisága.
- 2,6%-ban maradtak az epeutakban kövek.

#### Megjegyzések:

- Az Egyesült Államokban egy sebész évente átlagosan kevesebb, mint 50 LC-t végez.
- Ha a choledocholithiasis az epehólyag-kövesség 10%-ában található (Hüttl), akkor az említett sebész évente kevesebb, mint 5 alkalommal végez ilyen beavatkozást.
- Ez nem elegendő a megfelelő gyakorlat megszerzéséhez.

### **A laparoscopos cholecystectomy előtt ki kezelje és hogyan az epeúti kövességet?**

Az LC-re kerülő betegek közül hogyan válasszuk ki a choledocholithiasis csoportot, konzervatív módszert vagy ERCP-t alkalmazzunk? Hogyan derül ki a kövesség?

#### Megjegyzések:

- Valamennyi LC előtt ERCP rutinszerűen sem tudományos, sem gazdasági, sem szervezési okok miatt nem végezhető.

- A konzervatív módszerek közül a CT-vel kiegészített iv. cholangiographia ismét alkalmazásra került. 822 megkísérelt LC közül 213 betegen choledocholithiasis klinikai gyanúja merült fel. 143 betegen történt iv. cholangiographia és közülük 14-ben (10%) choledocholithiasisra derült fény, amely endoscoposan minden esetben sikeresen kezelhető volt.

- Kidolgoztak egy pontrendszert (Huguier score), amely bonyolult képletben foglalja:

- a beteg korát
- a d. choledochus átmérőjét,
- a legnagyobb hólyag kő átmérőjét,
- az anamnesisben az epekő colica-t,
- az anamnesisben az acut cholecystitist.

3,5 pont alatt a choledocholithiasis valószínűsége kisebb 2%-nál, ha a pontszám ennél nagyobb, akkor a valószínűség meghaladja a 32%-ot.

- Bizonyos klinikai, laboratóriumi és morfológiai jelek choledocholithiasisra utalnak:

- Anamnesisben icterus,
- cholestasis labor jelei (alk. phosph. gamma GT),
- tágabb epeutak (>8-10 mm?) sonographiás jelei.
- Ezek egyikének pozitivitása esetén 30%-ban, többszörös pozitívítás esetén 80%-ban fordul elő choledocholithiasis.

- Minden figyelmeztető anamnesztikus, laboratóriumi és morfológiai jel nélküli betegek 2%-nak van epeúti köve. Ezekben a betegeken praeoperatív ERCP szükségtelen - az LC utáni choledocholithiasis postoperatív endoscopos megoldással kezelhető. Bizonytalan, határesetben a helyi endoscopos centrum endoscopos jártassága döntő. (Kevés tapasztalattal a praeoperatív ERCP ajánlott, hiszen ennek sikertelensége esetén még a sebészi segítség igénybe vehető. Tapasztalt endoscopos együttműködése esetén az endoscopia [ha szükséges] történhet az LC után.)

- Egy osztrák multicentrikus tanulmányban Rieger és munkatársai 1140 LC előtt 106 betegen végeztek ERCP-t, közülük 56-nak epeúti köve, 5-nek Vater papilla stenosisa volt. A 61 beteg közül 58-at (95%) endoscoposan sikeresen kezeltek. Az ERCP során két további betegen neoplasmát fedeztek fel. Az 1140 betegből 22-ben postoperatív ERCP történt, 8-ban találtak követ és ezeket sikeresen el is távolították. Az endoscopos beavatkozásoknak mortalitása nem volt, két betegen alakult ki pancreatitis.

- Hainsworth és munkatársainak adatai szerint mind a rutinszerűen alkalmazott laparoscopos d. cysticus cholangiographia, mind a nagy gyakorisággal, minden gyanús esetben elvégzett ERCP egyformán sikeresen alkalmazható.

### **A laparoscopos cholecystectomy szövődményei**

Sebészi: vérzés, parenchymás és/vagy üreges szerv sérülése, epeút sérülés (szűkület és epefolyás), stb.

Anaesthesiologiai: gázembolia, légzési elégtelenség, stb.

### **Epeúti sérülés**

Hollandiában retrospektív módon 2.932 LC és 8.780 hagyományos cholecystectomy epeúti sérülését vizsgálták, mely során LC kapcsán 1,09, hagyományos műtét során 0,51%-ban történt epeúti sérülés.

Retrospektív európai vizsgálat (800 LC és 780 nyílt műtét) során mindkét eljárás kapcsán 0,2%-ban találtak epeúti sérülést.

### **Az epeúti sérülés típusai**

#### **A laparoscopos cholecystectomy során keletkező epeúti sérülések típusai I.**

A típus: kis rendellenes epeutak sérülése, amely a májagyból vagy a d. cysticusból ered.

B és C típus: aberrans j.d. hepaticus

D típus: a d. hepaticus communis sérülése

E típus: többféle alcsoport

#### **A laparoscopos cholecystectomy során keletkező epeúti sérülések típusai II.**

A klasszikus „E” típusú sérülés különböző formái, amelynek során a d. hepaticus communist vágják el két clip között különböző variációkban.

### **Az epeút sérülés kezelése**

- Kozarek és munkatársai 33 LC sérülésből 29-et tudtak csak anatómiai okok miatt endoscoposan kezelni.

- A kezelés: ERCP, kőextractio, tágítás, stent.

- A 29-ből 25 beteg 1 évvel a kezelést követően tünetmentes volt.

- A szűkületek hosszú távú endoscopos kezelése kevésbé kedvező.

## A CHOLELITHIASIS SEBÉSZI KEZELÉSE (Epeútkövesség praeoperatív diagnosztikája 1458 epeműtét alapján)

*Keleti György dr. és De Negri Nino dr.*

*Szent László Kórház*

*Budapest*

Az epehólyag-kövesség műtéti kezelésében a laparoscopos cholecystectomy (LC) vált egyértelműen standard módszerré a 90-es évek elején, s ma már az összes epehólyag eltávolítás 70-80%-át laparoscopos úton végzik. A módszer elterjedésével párhuzamosan azonban egyre nagyobb jelentőséget kapott a choledocholithiasis praeoperatív diagnózisa, hisz az LC alatt felismerésre kerülő epeúti kövesség (az összes cholecystectomy 3-33%-a) a konvertálás vagy postoperatív EST nehéz alternatívája elé állítja az operatórt. Az ma már egyértelmű, hogy minden LC előtt ERCP-t végezni rutinszerűen nem szabad, részben a vizsgálat nem kis számú és súlyosságú szövődménye, részben költségkihatása miatt. Érdemes tehát összefoglalni azokat a jósló klinikai tüneteket és laboratóriumi vizsgálati eredményeket, amelyek várhatóan magas sensitivitással és specificitással képesek előre jelezni epeúti kövesség jelenlétét. Mivel a Szent László Kórház epeköves beteganyagában hagyományosan magas az epeúti kövesség aránya, érdekesnek tartottuk a már laparoscopos érában nyílt műtéten átesett betegek adatainak feldolgozását a fenti kritériumok alapján. Elemezni kívánjuk továbbá a choledochotomiák közvetlen postoperatív eredményeit, hogy azok vajon alátámasztják-e azt a közelmúltban erősödő véleményt, miszerint az időskorban végzett epeút megnyitás szignifikánsan emeli műtéti szövődményt és halálozást.

### Beteganyag és módszer

1992 január 1. és 1996 december 31. között 1458 epeműtétet végeztünk a Szent László Kórház sebészeti osztályán (1. táblázat). A nyílt műtétek éves megoszlásában lényeges különbség nincs, a laparoscopos cholecystectomiák száma azonban folyamatosan emelkedett és 1996-ban az összes cholecystectomy mintegy harmadát végeztük laparoscopos úton. A conversio aránya csökken, párhuzamosan a tapasztalatok gyarapodásával, és 1996-ban már csak 4 esetben kényszerültünk conversióra, ami az összes LC 4,7%-nak felel meg.

### 1. táblázat.

#### A Fővárosi Szent László Kórházban végzett műtétek száma évekre bontva

	1992	1993	1994	1995	1996	Összesen
Cholecystectomy						
hagyományos	142	144	126	119	168	
LC	30	42	46	50	82	

konverzió	6 (16,6)	4 (8,33)	3 (6,1)	3 (5,66)	4 (4,7)	
összesen	172	186	172	169	250	949
Choledochotomia	100	83	114	116	96	509
Összes beteg	272	269	286	285	346	1458

## 2. táblázat.

### Demográfiai adatok

	<65 éves	>65 éves
Cholecystectomy	<b>639</b>	<b>310</b>
Nk	511	230
Férfiak	128	80
N/férfi arány	40/10	30/10
Choledochotomia	<b>236</b>	<b>273</b>
Nk	177	191
Férfiak	59	82
N/férfi arány	30/10	25/10

## 3. táblázat.

### Betegek kóros klinikai jelekkel

Klinikai jelek	Betegek	
	N	%
Kövek a közös epevezetékben	492	100
Pancreatitis az elzményben		
Bilirubin >17 mol/l	67	13,6
	399	81,1
Bilirubin <17 mol/l	93	100

APH >300 U/l	70	75
GGT >300 U/l	79	85
GOT >40 U/l	68	73
GPT >40 U/l	68	73
Amylase >300 U/l	47	50
Tágult közös epevezeték ultrasonographiával	60	65
Kövek a közös epevezetékben ultrasonographiával	16	17,2

A 2. táblázaton mutatjuk be betegeink megoszlását kor és nem szerint a beavatkozás függvényében. Szembetűnő, hogy a cholecystectomián átesett betegeink között több mint kétszer annyian voltak 65 év alatt mint felett, az epeúti kövesség műtete pedig eltolódott az időskorba. A táblázat tanúsága szerint a nők 3-4-szer gyakrabban betegednek meg epekövességben, részarányuk azonban a kor emelkedésével csökken. Amit nem tüntettünk fel a táblázaton, azok a szélsőséges értékek. A LC nem szerinti megoszlása 5:1-hez a nők javára míg 75 év felett az epeúti kövesség majdnem egyenlő arányban fordult elő a két nem képviselői között.

A 3. táblázaton epeúti kövességben szenvedő betegeink legjellemzőbb klinikai és laboratóriumi adatait tüntettük fel. Összesen 492 beteg került műtetre choledocholithiasis miatt ebben a periódusban, és közülük 399 beteg icterusos volt a műtét időpontjában. Ez a 81,1% kivételesen súlyos beteganyagot jelez. Közülük viszonylag kevés betegnek szerepel az anamnesisében pancreatitiszes epizód.

93 choledocholithiasisos beteg icterus mentes volt, azaz a műtét időpontjában a serum bilirubin értékük nem haladta meg 17 mol/l értéket.

Ezen betegcsoport további klinikai és laboratóriumi adatainak értékelése alapján kutattuk azokat a kórijósló tényezőket, melyek valószínűsítik az epeúti kövesség jelenlétét icterus mentes betegen.

### Statisztikai analízis

#### 4. táblázat.

#### Klinikai jelek értékelése egyváltozós analízissel

Jellemzők	Sensitivitas	Specificitas
Kor >65 év	53,6%	48%

N	72,2%	25%
Sárgaság az anamnesisben	41%	65%
APH >300 U/l		
Tágult közös epevezeték ultrasonographián	79%	35%
Kövek a közös epevezetékben ultrasonographián	64,5%	87,2%
	38,7%	95,7

Receiver operating test (ROC) segítségével vizsgáltuk egy laboratóriumi vizsgálat eredményét annak függvényében, hogy choledocholithiasis jelen volt avagy sem. A multivariációs analízisben ennek a testnek cut-off determinációját használtuk. Chi square test és Fisher's exact testet használtuk a laboratóriumi eredmények megoszlásának vizsgálatára a choledocholithiasis függvényében.

A sensitivitást és specificitást McNeil és mtsai. 1975-ben közreadott egyszerű decision matrixa alapján számoltuk, mely szerint a sensitivitas a betegségben valóban szenvedők és a pozitív vizsgálati eredmények arányát jelöli (true positiv ratio), míg a specificitas éppen az ellenkezőjét, a negatív teszt eredmény és a betegségtől mentes betegek arányát (true negativ ratio).

## Eredmények

A 93 beteg közül akinél követ észleltünk a közös epevezetékben a ROC test cut-off értékhatárait figyelembe véve 70 esetben volt APH emelkedés (>300 U/l) ami az összes beteg háromnegyedének felel meg. Magasabb GGT érték (300 U/l) 85%-ban, amylase szint emelkedés (>300 U/l) 47 esetben volt megfigyelhető. A műtétet megelőző UH vizsgálat során 60 esetben (65%) haladta meg a közös epevezeték átmérője a cut-off értéknek számító 6 mm-t, ebből 16 esetben az UH követ feltételezett a choledochus distalis harmadában. Az UH vizsgálatot követően 10 esetben történt ERC vizsgálat, melynek értékelése nem tárgya jelen dolgozatunknak (3. táblázat).





A 4. táblázatunkon értékeljük a kórjósuló klinikai tünetek és laboratóriumi tesztek univariális értékelését choledocholithiasis vonatkozásában. A 65 év feletti életkor, de méginkább a női nem sensitivitása a choledocholithiasisos betegek között magas, az alacsony specificitás azonban jelzi, hogy nem igazi fajlagosságról van szó. Nagyon magas az APH érzékenysége és alacsony a specificitása, magas viszont mindkettő a tágult choledochus vonatkozásában (nem cholecystectomisált, fehér betegeket soroltuk ebbe a csoportba!!). Érdekes, hogy ennél lényegesen alacsonyabb az UH choledochus-kő gyanújának sensitivitása. A rendkívül magas specificitás itt mindazon eseteket jelzi, mikor a radiológus nem nyilatkozik az epevezeték-kövesség vonatkozásában az UH alapján és az nem is volt jelen.

Az 1. ábrán érzékeltettük „logistic regression analysis” alapján három önkényesen kijelölt független kórjósuló klinikai tünet, illetve laboratóriumi teszt alapján a choledocholithiasis valószínűségét mindazon betegeknél akiket a vizsgálandó csoportba soroltunk, mert a műtét időpontjában icterus mentesek voltak és az UH nem vetette fel epeúti kövesség gyanúját. Azoknál a 65 év feletti betegeknél, kiknél APH emelkedés volt észlelhető (>300 U/l) és az UH vizsgálatnál tágult közös epevezetékét találtak a choledocholithiasis valószínűsége 70% volt. Az

## 5. táblázat.

### Intraoperatív leletek és eljárások

Choledochotomia	509
Kövek a közös epevezetékben	492
Fals-pozitív eredmények ERCP és IOR kapcsán	17
Egy k a közös epevezetékben	
Több k a közös epevezetékben	
Több k a ductus hepaticusban	101

	345
	46
Choledochotomia + T drain	415
Choledochotomia + transcutan drain	53
A közös epevezeték suturája	
Bilio-digestiv anastomosis	10
	31

ábrán nem tüntettük fel, de ez a valószínűségi arány 76,2%-ra emelkedett, ha az APH értéke meghaladta a 600 U/l és/vagy a GGT értéke magasabb volt mint 300 U/l. Legalacsonyabb volt a valószínűség értéke azon 65 évnél fiatalabb betegek esetében, kiknél sem APH emelkedés, sem tágult közös epevezeték nem volt észlelhető. Ennek ellenére itt is 16%-nak bizonyult a choledocholithiasis valószínűsége. Érdekes, hogy mindkét betegcsoportban a choledochus tágulat pontosan 7%-kal bizonyult értékesebb kórjósító elemnek mint az APH emelkedés, és 65 év kor felett normális APH érték és nem tágabb choledochus esetében is kétszer gyakoribb a közös epevezeték kövesség valószínűsége, mint fiatal korban.

Az 5. és 6. táblázaton mutatjuk be műtéti leleteket és azok megoldásait, valamint a közvetlen postoperatív eredményeket. Az 509 choledochotomiából 492 esetben észleltünk követ vagy köveket az extra és intrahepaticus epeutakban, 17 esetben fals ERC vagy IOR lelet alapján nyitottuk meg a közös epevezetékét, de követ nem találtunk. Ezen csoportba tartoznak azok az esetek is, mikor a műtétet megelőző EST alkalmával az összes követ nem sikerült eltávolítani, a beteg icterizálódott, cholangitise fellobbant, és a halasztott sürgősséggel végzett műtéti exploratio során nem észleltünk követ. 46 esetben mindkét ductus hepaticusban több követ találtunk és ezek közül 31 esetben - elsősorban idős rossz állapotú betegnél - bilio-digestiv anastomosisal fejeztük be a műtétet. 415 esetben Kehr cső, 53 esetben choledochotomia suturája és transcysticus epedrainage történt azon esetekben, mikor nem, vagy csak minimálisan volt tágabb a közös epevezeték, de az epeutak detensionálására valamilyen okból szükség volt (pancreatitis okozta nehezített ürülés a duodenum felé, Vater papilla sclerosis, stb.). 10 esetben drainezés nélkül zártuk a közös epevezetékét.

## 6. táblázat.

### Eredmények choledochotomia kapcsán

	Betegek			
	<65 év		>65 év	
	N	%	N	%
Morbiditas (súlyos komplikációk)	10/236	4,20	30/273	11

Mortalitás	1/236	0,42	6/273	2,2
Residualis kövek	11/236	4,66	13/273	4,76
Reoperáció	9/236	3,80	8/273	2,9

## 7. táblázat.

### Korai eredmények az eljárások kapcsán

	Betegek >65 év			
	Hagyományos cholecystectomy		Choledochotomia	
Morbiditas	21/291	7,28%	30/273	11%
Mortalitás	2/291	0,68%	6/273	2,2%
Residualis kövek	8/291	2,75%	13/273	4,76%
Reoperáció	16/291	6,00%	8/273	2,90%

Az 509 choledochotomia közvetlen műtéti eredményeit a négy legfontosabb paraméter értékelésével értékeljük (6. táblázat). A súlyos szövődmények, mint pneumonia, pulmonalis embolia, feltárást igénylő subphrenicus tályog, steril sebdisruptio, stb. lényegesen gyakrabban fordultak elő időskorban de szignifikáns különbség a két betegcsoport között semmilyen vonatkozásban nem volt, és az időskorban talált 2,2% halálozási arány rendkívül kedvezőnek mondható. Nagyon jó a residualis kövek aránya mindkét betegcsoportban. Megjegyzendő azonban, hogy ezen adat csak a közvetlen postoperatív szakra vonatkozik, vagyis a T. vagy transcysticus drainen keresztül, a közvetlen postoperatív szakban végzett, ún. csöves cholangiographia eredményeit tükrözi. Mivel ezen betegeinket nem követtük, csak arról a néhány beteg késői postoperatív szakáról vannak információink, akik a műtéttel összefüggő vagy éppen független panaszuk alapján újra felkeresték osztályunkat. Ezeket az eseteket is figyelembe véve a residualis kövesség aránya nem változott egyik betegcsoportban sem.

A 7. táblázatban hasonlítottuk össze az időskorban végzett cholecystectomiák és choledochotomiák postoperatív eredményeit. A mortalitás különbsége itt is magas a két csoport között, de nem szignifikáns. Ha klinikai és laboratóriumi tesztekkel jellemeznénk, jól érzékelhető lenne, hogy a choledocholithiasis beteganyag kivételesen súlyos volt, 10%-a több sikertelen EST-n is átesett, s több mint 50% súlyos, többnyire purulens cholangitissel került műtétre.

## Megbeszélés

A nyílt műtéteknél egyértelmű gyakorlatnak bizonyult, hogy praeoperativ vagy intraoperativ gyanújelek esetén a műtétet a közös epevezeték transcysticus vagy choledochotomiás explorációjával folytattuk. Általánosan elfogadott intraoperativ gyanújelnek számít a tág ductus cysticus és choledochus, apró kövek az epehólyagban, tapintható kő vagy kövek a közös epevezetékben. A diagnózist az intraoperative végzett röntgenvizsgálattal kell megerősíteni, melynek hasonlóan egyéb direkt kontrasztanyag-feltöltéses vizsgálathoz (ERC, PTC) igen magas a sensitivitása és specificitása. Igazolt choledocholithiasis esetén a köveket - kevés kivételtől eltekintve - egy ülésben szinkron végzett beavatkozással távolítjuk el.

A laparoscopos érában gyökeresen változott a stratégia, hiszen az új technika feltétlen korlátozza az intraoperativ diagnózis lehetőségeit és a műtét közben felfedezett epeúti kövesség esetén a választandó taktika a mai napig vitatott. Epeúti kövesség jelenléte olyan beteg esetében aki icterus mentesen kerül műtétre és az anamnesisében sem szerepel sárgaság nem gyakori, de az irodalmi adatok alapján eléri az összes cholecystectomy 6-9%-át. Beteganyagunkban ezen betegek aránya 8,5%. A műtét közben végzett röntgenvizsgálat tehát laparoscopiás műtét is gyakran nélkülözhetetlen, de nem mindig veszélytelen. Voyles és mtsai. anyagában az IOR során súlyosan sérült a ductus cysticus és choledochus szöglet, mely sérülést csak nyílt műtéttel lehetett ellátni. Szerinte az IOR rutinszerű végzése nem indokolt, mivel a vizsgálat nem veszélytelen és drága. Saltzein és mtsai. a magasabb serum bilirubin és APH jelentőségét emelik ki a műtét előtt 14 napon belül mért adatok alapján, több szerző foglalkozik a különböző UH kritériumokkal, a műtét előtti időszakban megfigyelt choledochus tágasság változásával. Mások szerint a 3 mm-nél keskenyebb choledochus függetlenül egyéb tényezőktől már önmagában is kizárja az epeúti kövesség jelenlétét, Lacain és mtsai. szerint a 12 mm-nél tágabb choledochus és emelkedett serum bilirubin és/vagy APH 90-100%-os predictive value-t jelent. Több szerző azt hangsúlyozza, hogy normál májfunkciós teszt mellett gyakorlatilag ki lehet zárni a choledocholithiasis valószínűségét. Hauer-Jensen M 393 beteg logistic regressziós analízisben 6-8 éves betegkövetés alapján három praeoperativ kritériumot jelölt meg fontosnak: a kort, magasabb serum bilirubin értékét, praeoperativ képalkotó eljárások pozitivitását.

A mi anyagunk alapján igazán kórjóslnak a kor, 300 U/l-nél magasabb APH érték és a 6 mm-nél tágabb közös epevezeték bizonyult. A tág choledochus magasabb sensitivitású predikció mint az UH alapján feltételezett choledochus kő (icterus mentes, nem cholecystectomisált betegekről van szó). Ugyanakkor a magasabb amylase érték - megfigyelésünk szerint - inkább recidiváló pancreatitist, mint Vater papillán keresztül ürített követ jelez, mely utóbbi diagnózis pedig kedvence hazai gastroenterologusainknak. A műtét előtt ismert choledocholithiasis a mai gyakorlat alapján ún. two stage procedure-t feltételez, vagyis az ERCP-t és a EST-t követi a laparoscopos cholecystectomy. A praeoperativ EST szövödménye 10-15%, mortalitása 2-4%, tehát nem elhanyagolható. Több szerző szerint a sikertelenségi arány is magas 10-35%, 2-15%-ban pedig residualis kövek okoznak szövödményeket még a késői postinstrumentalis szakban is. Jelen beteganyagon végzett műtéti beavatkozásaink eredményei igazolják, hogy a nyílt műtéti choledochotomia még időskorban sem emeli lényegesen a szövödmények számát és súlyosságát és a mortalitas is 2,5% alatt maradt.

A praeoperativ ERC és EST tehát igen megfontolandó már most is, a laparoscopos choledochotomia érá előtt is. Megítélésünk szerint valódi létjogosultsága csak súlyos acut

pancreatitisnél, suppurativ cholangitisnél és magas rizikójú idős betegek esetében van (8. táblázat).

A jövő műtete az ún. one stage mini invasiv procedure, mely magában foglalja a laparoscopos cholecystectomy mellett a laparoscopos choledochus exploratiót is. Kiegészítő ERC és EST nélkül. Az első eredmények igen biztatóak. A szövődmények és a halálozás aránya alacsony, a sikeresség elérheti a 90%-ot, residualis kő ritka. A műszerezettség és a sebészi tapasztalat fejlődésével ez a laparoscopos technika fog elterjedni hazánkban is az epeúti kövesség sebészi kezelésében.

### **Összefoglalás**

Szerzők 1458 epeműtét kapcsán elemzik a choledocholithiasis praeoperativ diagnosztikus lehetőségeit. Az ERCP vizsgálaton kívül legnagyobb sensitivitással a 65 év feletti kor, emelkedett APH, és choledochus tágulat bír nem icterusos betegeknél. Az idős korban végzett epeút megnyitás nem emeli szignifikánsan a szövődmények számát és a mortalitást. Véleményünk szerint az epeúti kövesség sebészi kezelésében a laparoscopiás choledochotomia fogja képezni a golden standard-ot a jövőben.

## KONZERVATÍV TERÁPIA

(Szervmegtartó kezelési módok az epehólyag-kövesség kezelésében)

---

*Bodnár András dr.*

*Szent Erzsébet Kórház - Sebészet*

*Budapest*

A hagyományos, a laparoscopos, a mini cholecystectomy az érintett szerv, jelen esetben az epehólyag eltávolításával gyógyítja az epehólyag kövességet. Az elmúlt 15-20 évben ismételten megindultak a törekvések olyan módszer kidolgozására, mely megtartja és kőmentessé tudja tenni az epehólyagot. Amennyiben a funkcionális vizsgálatok jó epehólyag-működést bizonyítanak, előtérbe kerülnek az ún. szerv-megtartó, epehólyag-megtartó terápiás eljárások.

### **Gyógyszeres kőoldás epesavakkal (indirekt)**

Rewbridge 1937-ben beszámolt az első sikeres radiológiailag is igazolt kőoldásról, azonban csak 1972-ben Danzinger, Hoffman, Schoenfield munkája nyomán beszélhetünk igazán sikeres kőoldó kezeléssel. A cheno-deoxycholsav (CDC) és ennek 7- epimérje az urso-deoxycholsav (UCD) szerepének tisztázásával megtalálták a kőoldáshoz szükséges gyógyszert, melyek nem csak csökkentik az epe koleszterin telítettségét, hanem ezáltal csökkentik az epe lithogenitását is. A koleszterin-kövek oldhatóvá váltak.

A CDC a koleszterin-synthesis szintjén hat. Gátolja koleszterin-képződést a sejtekben, csökkenti az epe koleszterin telítettségét, növeli az epesav koncentrációt, ezáltal kioldja az epekövekből a koleszterint. Napi dózisa 12-15 mg/testsúlykg. A kezelés alatt megfigyelhető kismértékű transzamináz emelkedés, hasmenés, dyspepsiás panaszok.

Az UCD a koleszterin secretio szintjén hat. Oldja a koleszterin kristályos alakját, csökkenti a koleszterin, viszont növeli az epesav koncentrációját, ezáltal csökkenti a kövek koleszterin tartalmát. Dózisa napi 8-10 mg/testsúlykg. Mellékhatásai kevesebbek mint a CDC-nek, de hasmenés, dyspepsiás panaszok előfordulhatnak.

UCD+CDC kombinált kezeléssel a koleszterin oldás hatásfoka nő, mellékhatások csökkennek a napi dózis is csökkenthető 5-6 mg/testsúlykg-ra.

Az oldó-kezelés indikációi:

- jól „működő” epehólyag,
- koleszterin tartalmú epekövesség.

Az irodalomban beszámoltak 3 cm nagyságú kő sikeres oldásáról is. Természetesen a sikeres lysis terápia függ nemcsak a kövek nagyságától, hanem a kövek számától is.

Kontraindikációk:

- mésztartalmú epekövek
- acut, chronicus hepatitis, cirrhosis hepatitis
- az epehólyag, epeutak gyulladása
- a gastrointestinalis tractus fekélyes, gyulladásos megbetegedése.

Az epeköves betegek csak 20-25%-a alkalmas lysis terápiára. A sikeres kezelés érdekében megváltoztatjuk a betegek étkezési szokásait, rostdús, kalóriaszegény, cholesterinszegény étrendet tanácsolunk, napi többszöri étkezéssel. Tréningeztetjük az epehólyagot, de nem provokáljuk.

A litholysis eredményességét UH-vizsgálattal követhetjük. Sikeres kezelés az irodalmi adatok szerint széles skálán mozog: 30-70%. Öt év elteltével a betegek 45-50%-ánál kiújulással lehet számolni. A kezelés ismételhető, kombinálható pl. ESWL kezeléssel.

### **Direkt kőoldás**

Az epehólyagkövek direkt oldására bejuttatni oldószert két lehetőség kínálkozik: percutan transhepaticusan vagy endoscopos retrográd úton. A percutan transhepaticus módszer esetén UH vagy képerősítő segítségével megpungálják az epehólyagot Pigtail-kathetert vezetnek be és ezen keresztül töltik fel az epehólyagot általában MTBE-vel (methyl-tertbutyl-ether), Thistle, Lenscner MO-val (monoocetamin). A befecskendezést, leszívással változtatva, vagy folyamatos infúziós pumpa segítségével biztosítják a kellő mennyiségű és koncentrációjú oldószert és érik el az epekövek oldását. A kezelés ideje 6-24 óra között átlagosan 12,5 óra. Az irodalomban ismert 36 órás kezelés is pl. MO alkalmazásánál. A direkt kőoldás másik útja az endoscopos retrográd úton bejuttatott oldószert, mely szintén az MTBE és az MO Endoscop segítségével a Vater papillán keresztül nasobiliaris szondát vezetnek az epehólyagba - Foester - és ezen keresztül történik a lysis kezelés. Az endoscopos technika fejlődése lehetővé tette, hogy az ún. babyscop segítségével, melynek átmérője 0,8 mm, az epehólyagot, mint üreges szervet átvizsgálják. A drasztikus oldószerek kockázata, a szövődmények-gyulladások, necrosisok, intravascularis haemolysis nagy felkészültséget igényelnek, ezért relatíve kevés a betegszám.

### **Közúzás - lithotherapie**

A technika fejlődésével, mint az oldó kezeléseknél, megjelentek az ún. közúzó berendezések. A zúzásra használt energia eljuttatása a kövekhez szintén kétféle úton lehetséges: direkt (intracorporalis), indirekt (extracorporalis) úton.

### **Direkt intracorporalis lithotripsia**

Az epehólyagkövek direkt kontaktusához itt is két út vezet: a transperitonealis és a retrograd. A transperitonealis lehet transhepaticus és direkt, ez utóbbi a nagy kockázat, szövődmények

(vastag-, vékonybél-sérülés, epecsorgás, stb.) miatt kevésbé terjedt el. A közúzáshoz használt energia felhasználása szerint mechanikus, laseres, ultrahangos, electro-hydraulicus, direkt kötőrést különböztethetünk meg.

Az endoscopos retrograd közúzást főleg a közös epevezeték köveinek törésére használják a Vater papilla előzetes bemetszése (EST - endoscopos sphincterotomia) után.

### **Percutan transhepaticus cholecysto-lithotripsia (PTCL)**

A kezelés lényege: ultrahang vagy képerősítő segítségével megpungálják az epehólyagot, Seldinger-módszerrel vezetőkathetert, majd vezetődrotot helyeznek az epehólyagba. A vezetődrot segítségével a transhepaticus járatot feltágítják kb. 5-6 mm-re. A feltágított járaton át endoscop helyezhető az epehólyagba, és szem ellenőrzése mellett a kövek eltávolíthatók, zúzhatók, a morzsalékok kiszívhatók. Az optika összeköthető TV-monitorral. A kövek zúzására az előbb felsorolt energiák valamelyike használható. A PTCL kezelést sedoanalgesiában vagy altatásban műtéti körülmények között kell végezni. Előnye, hogy a beteg azonnal kómentessé tehető, bármilyen számú és összetételű kő esetén alkalmazható.

A kezelés előfeltétele: jól működő, folyadékot tartalmazó epehólyag. Hátránya: pénzigényes az endoscop, a zúzó berendezés. A módszer megtanulása gyakorlatot, képzést igényel.

A módszer kombinálható az oldó kezeléssel, és ugyanúgy mint a többi szerv-megtartó terápiás beavatkozás megköveteli a betegek rendszeres ellenőrzését. Kőrecidiva az esetek 15-20%-ában megfigyelhető 1-2 éven belül.

### **Indirekt, extracorporalis közúzás - ESWL kezelés**

ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) - külső lökeshullámú közúzás.

1979-ben kezdődtek a külső lökeshullámú ESWL kezelés kísérletei, 1980-ban kezdték alkalmazni a vese-, veseút köves megbetegedéseinek kezelésére. Chaussy és munkatársai 1981-ben közlik eredményeiket, 1986-ban számolnak be Schauerbuch és munkatársai epehólyagkövek ESWL kezeléséről.

ESWL kezelés lényege: fókuszált külső lökeshullámok azonos akusztikus impedanciájú anyagokon (víz, lágyrész) energiavesztés nélkül áthaladnak, a más hangsűrűségű anyagokon (kő) energiájukat leadják, kioltódnak.

Külső lökeshullám előállítható:

- elektromos szikrakisüléssel (elektrodás) - Dornier MPL 9000, Direx, Medston
- piezokristályos úton - Wolf, EDAP, Diasonics berendezések
- ólomazid kémiai mikrorobbantásával, főleg japánoknál
- elektromagnetikus úton - Dornier Compact, Ware berendezések.

Ultrahang, vagy rtg. segítségével történik a célzás, mm-pontossággal.

A külső lökeshullám által zúzott 1-3 mm-es morzsalékok az epeutakon keresztül a bélbe jutnak. Bebizonyosodott, hogy az ESWL kezelést indirekt oldó kezeléssel kombinálva, a kőmentesség ideje szignifikánsan csökkent.

Az ESWL kezelés javallatai:

- panaszokat okozó epehólyag-kövesség,
- jól működő epehólyag,



- cholesterin kő,
- solitaer kő,
- maximum 3-5 kő,
- mérete: 5 mm-3 cm-ig,
- a kő meszet nem tartalmaz,
- a beteg részéről kooperáció a kezelés előtt, alatt és a követésben.

Az ESWL kezelés ellenjavallatai:

- epeköves colica alatt,
- epehólyag-kövesség okozta bárminemű gyulladás vagy mechanikus szövődmény,
- nem működő epehólyag,
- nagy öntvénykő,
- Ca-t tartalmazó kő,
- porcelán epehólyag,
- véralvadási zavar bármilyen formája,
- gastrointestinalis vérzés, aktív gastrointestinalis gyulladásos megbetegedés,
- nagy májcyta a lökéshullám útjában,
- chronicusan alkalmazott non-steroid típusú gyógyszerek szedése,
- vascularis aneurysma,
- arrhythmias szívbetegség,
- terhesség (főleg az első 3 hónapban),
- extrém obesitas.

A kezelés hatékonyságát meghatározó tényezők:

- az epehólyag funkciója, nagysága, fala, folyadéktartalma,
- az epehólyagkő nagysága, száma, minősége,
- a lökéshullám frekvenciája, intenzitása,
- lökések száma,
- kezelés ideje,
- a berendezés célozhatósága.

Az ESWL kezelés előnyei: megtartja az epehólyagot. Biztonságos, haláleset nem ismert, a lökéshullámok computer által vezérelve a szívütések között érik el a köveket. A kezelés ismételt, az irodalomban 39-47%-ban a kezeléseket közti időszak 2 naptól 3 hétig terjed. Ambulanter elvégezhető. A kezelés után az esetleges két kezelés között, ellenőrzések közötti időszakban a beteg éli mindennapi életét, végzi munkáját. Kombinálható direkt, indirekt kőoldással, PTCL kezeléssel. Az ESWL kezelést monoterápiaként nem alkalmazzuk. Mindig kiegészítjük indirekt kőoldással (UDC+CDC).

### **ESWL kezelés hátrányai**

Szövődmények: a kezelés alatt, lökéshullám behatolás helyén bőrpír, fájdalmas petechiák, jöhetnek létre (20-30%). A kezelés után a morzsalékok ürülésekor epeköves colica (1,5-15%), icterus, ha a morzsalék elakad (0,8-1,3%), acut epehólyag-gyulladás 1,3%, pancreatitis 1,28%, microscopos haematuria (3-4%). Recidiva az első két évben 10-15%, 3 év után 20% felett.

Epehólyagköves betegek csak 15-20%-a kezelhető ESWL + oldó terápiával. A berendezés drága, a követés időigényes. Az ESWL kezelésnél is fontos a betegek korrekt kiválasztása, lelkiismeretes kezelése, rendszeres követése, és az étkezési szokásaik megváltoztatása.

# CHRONICUS MÁJBETEGSÉG ÉS SZÉNHIDRÁT ANYAGCSEREZAVAR

---

*Gerő László dr.*

*SOTE I. sz. Belklinika*

*Budapest*

A májműködés és a szénhidrátanyagcsere kapcsolata sokrétű és összetett. Ahhoz, hogy a chronicus májbetegségben kialakuló szénhidrát anyagcserezavart megértsük, ismernünk kell a máj szerepét a hormonháztartásban, valamint a hormonok physiologiás hatásait a májban zajló szénhidrát-, lipid- és fehérjeanyagcserére. Az alábbiakban előbb röviden ezen folyamatokat tekintem át, s azután tárgyalom a máj és a szénhidrátanyagcsere kóros eltéréseinek kölcsönhatását.

## **Néhány fontosabb hormon hatása a hepaticus anyagcserefolyamatokra**

A proinsulin a  $\beta$ -sejtekben insulinra és C-peptidre hasad, s a két peptid egyidőben, aequimolaris mennyiségben jut a portális rendszerbe. Itt azonban metabolismusuk szétválik: az insulin mintegy 55%-át a hepatocyták felveszik a keringésből, a C-peptidet viszont a máj nem metabolisálja, csupán a vese választja ki. Az insulin felezési ideje a vérben kb. 4 perc, a C-peptidé 12-25 perc. Ebből következően a két peptid molaris aránya csak praehepaticusan 1:1, a systemás keringésben molaris arányuk 1:3-6-hoz. Ezt a különböző hyperinsulinaemiás kórképekben (pl. spontán hypoglycaemiák differenciális diagnosztikája, hypoglycaemia factitia) tekintetbe kell venni. Chronicus májbetegségben viszont - különböző okok miatt - a serum insulin szintje chronicusan emelkedik, és a két peptid molaris aránya az 1:1-hez közelít.

Az insulin a hepatocyták membránján elhelyezkedő insulin-receptorhoz kötődik. A receptor egy glycoprotein tetramer, két-két azonos (alpha, ill. beta) alegységgel. Az alpha-alegységek a membranon kívül helyezkednek el, ez a tulajdonképpeni kötőhely. A beta-alegységek a membranon belül találhatóak, s az insulin kötődése után az intracellularis alegységek tyrosin molekulái autofoszforylálódnak. Ezt további, sejten belüli foszforylációs folyamatok követik, amelyek során proteinkinase enzimek aktiválódnak, s ezt további enzimek (pl.: glycogensynthase, proteinphosphatase), ill. transcriptiós folyamatok aktiválódása követi. Mindez jellegzetes intrahepaticus anyagcsereváltozásokat eredményez.

A májsejtben fokozódik a glucose-transporter (GLUT-2) molekula-rendszer synthesise és a molekulák transzlokálációja a sejtmembranhoz. Ennek következtében növekszik a glucose-beáramlás, és - a glycogensynthase aktiválódás következtében - a glucose a glycogen molekulába fog beépülni. Egyidejűleg csökken a keményítő lebontása és a máj glucose-leadása, ami a vércukorszint csökkenéséhez vezet (alacsony insulinszint esetén, pl. éhezéskor vagy az éjszaka folyamán ellenkező folyamat játszódik le: fokozódik a keményítő lebontása és a máj folyamatosan glycosét bocsájt a keringésbe, ezáltal biztosítván az életfontos szervek, elsősorban az agy glucose-ellátását).

Insulin hatására fokozódik a májsejtekben a zsírsavak synthesise, csökken a ketontestek szintje. A zsírsavak triglyceriddé észterifikálódnak, s részben a májban tárolódnak, részben VLDL formájában a perifériás zsírszövetekbe kerülnek.

Insulin hatására fokozódik a májsejtek aminosav felvétele, egyúttal gátlódik a glyconeogenesis. Fokozódik a fehérje synthesis, többek között a különböző enzimek és növekedési faktorok képzése. Megnyílnak a sejtmembran bizonyos ioncsatornái, nő a sejt Na, K és Cl tartalma. Ezzel együtt emelkedik az osmoticus gradiens, és fokozódik a májsejt hidratatója. Összességében az insulin a májsejtekre hidratáló és anabolikus hatású.

A glucagon (mind az alpha-sejtekben, mind a vékonybél membránjában termelődő hormon) 80%-ban a májban metabolisálódik és itt is fejt ki jellegzetes anyagcsere hatásait. E hatások az insulin hatásával ellentétesek: a glucagon fokozza a keményítő bontását és a máj glucoseleadását, így emeli a vércukor szintjét. Gátolja a zsírsavak és a cholesterin synthesist a májban és fokozza a triglyceridek lebontását. Növekszik hatására az aminosavak (elsősorban az alanin) felvétele, s egyúttal fokozódik a glyconeogenesis is. A májsejt hidratatója csökken. Egészében a glucagon hatása katabolikus és dehidráló.

A növekedési hormon (GH) hatására fokozódik a májban az insulinszerű növekedési faktorok (IGF-1 és IGF-2) synthesise. E folyamatban az insulin is résztvesz (és valószínűleg a pajzsmirigy hormonok és az oestrogenek is). E két növekedési faktor nemcsak a sejt mitotikus aktivitására és a növekedésre hat, hanem a szénhidrát anyagcserére is. Hatásukat önálló receptorokon fejtik ki, de kötődni képesek az insulin receptorhoz is. A vércukorszintet csökkentik, és ennek fontos szerepe van bizonyos kötőszöveti daganatok esetén kialakuló hypoglycaemiákban.

### **Chronicus májbetegségek hatása a szénhidrátanyagcserére**

Chronicus májbetegségben számos hormon vérszintje megváltozik. Így pl. az insulin, glucagon GH szintje emelkedik, míg pl. az IGF-1 szintje csökken.

A chronicus májbetegségben gyakran alakul ki a szénhidrátanyagcsere zavara, amely akár csökkent glyucose toleranciához, akár manifest diabeteshez is vezethet. Az anyagcserezavar gyakorisága függ a májbetegség súlyosságától, de annak etiológiájától is. Így pl. posthepaticus cirrhosisban a manifest diabetes 5%-ban, alkoholos cirrhosisban 10-12%-ban, zsírmájban 15-40%-ban, haemochromatosisban 70%-ban fordul elő (az adatok prevalenciát jelölnek, ok-okozati összefüggés nélkül).

Mint említettem, a hepaticus diabetes általában emelkedett insulinszinttel jár. Korábban ezt elsősorban a fokozott insulin elválasztás következményének tartották: a hepaticus glucoseanyagcsere zavarára általában az insulin rezisztencia jellemző, s ezt kompenzálóan alakul ki a fokozott insulin elválasztás. Későbbi utánvizsgálók, figyelembe véve, hogy a C-peptid szint gyakran nem, vagy csak enyhén emelkedett, az insulinszint emelkedését elsősorban a hormon csökkent hepaticus receptor-kötődésével és metabolisatójával magyarázzák. Valószínű, hogy mindkét mechanizmus szerepel az insulin koncentráció emelkedésében.

Fentiekől függetlenül megállapítható, hogy májcirrhosisban az insulin hatékonysága legalább 50%-kal csökkent, amint azt az ún. clamp-vizsgálatok igazolták. E hepaticus insulin rezisztencia oka nem tisztázott. Bár az insulin receptorok száma a májsejtek membránján csökkent, ez inkább a hyperinsulinaemia következményének tűnik. Kiváltásában többen az

emelkedett glucagon- és GH-szintek tulajdonítanak szerepet. Ugyanakkor somatostatin adásával - ami a glucagon- és GH-elválasztás gátlásával csökkentette ezen hormonok szintjét - nem sikerült az insulin rezisztenciát javítani. A májcirrhosisban gyakran emelkedett proinsulin szintnek szintén szerepet tulajdonítanak, de ez a vélemény még megerősítésre szorul.

A hepaticus diabetes gyakran oralisan is (csupán diétával, esetleg antidiabetikus tablettákkal) jól kezelhető. Insulintherapiára inkább csak olyankor van szükség, amikor egyidejű -sejt károsodás is fennáll (pl. haemochromatosisban), és emiatt az insulin rezisztenciát a szervezet nem képes fokozott endogen insulin elválasztással kompenzálni.

Chronicus májbetegségben a vércukor ellenkező irányú változása, hypoglycaemia is kialakulhat, bár lényegesen ritkábban, mint a diabetes. A máj glycogen raktárai csak igen nagyfokú májsejt pusztulás esetén tűnnek el, emiatt a hypoglycaemia májcirrhosisban csak végstádiumban figyelhető meg. Alkoholos májbetegségeken viszont gyakoribb az alacsony vércukorszint, mivel az alkohol - a máj glycogen tartalékának csökkentése mellett - a glyconeogenesis is gátolja. Hepatomákban szintén megfigyelhető hypoglycaemia (akár gyakori eszméletvesztéssel is), ez esetben az ok nemritkán az, hogy a tumorszövet IGF-t, vagy ahhoz közelálló hypoglycaemialó anyagot termel.

### **Diabetes hatása a májra és az eperendszerre**

A leggyakoribb hepaticus eltérés, amely diabeteshez csatlakozik, a zsírmáj. Praevalentiája a diabetesben típusfüggőnek látszik, ui. amíg az 1-es típusban (IDDM) gyakorisága alig 5%, 2-es típusban (NIDDM) 5-10-szer ilyen gyakori is lehet. Kialakulásának oka pontosan nem ismert. Tekintettel arra, hogy elhízott, nem-diabetikus egyéneken a zsírmáj gyakorisága csaknem eléri a hasonlóan elhízott NIDDM betegekben észleltet, feltehető, hogy maga az elhízás is fontos pathogeneticai tényező. A mindkét állapotban észlelhető hyperinsulinismus szerepe az utóbbi időben szintén felvetődött.

Elhízott 2-es típusú cukorbetegségeken gyakran alakulnak ki az epehólyagban cholesterin kövek. Ennek oka a hyperlipidaemia, s az epe összetételének megváltozása lehet, de az autonom neuropathia okozta epepangás („lusta” epehólyag) is oki szerepet játszhat. Ugyanezen tényezőknek tudható be, hogy cukorbetegségeken lényegesen gyakoribb a súlyos epehólyaggyulladás, mint a nem-diabetikus populáción. Ugyancsak szignifikánsan gyakoribb az epehólyag perforációja is. A cholecystitis egy különleges formáját, a Clostridiumok okozta epehólyaggyulladást szinte kizárólag diabeteses férfiakon figyelték meg. E betegség nem ritkán epehólyag gangraenához vezet. Mindezek miatt érthető a gyakoribb perforatio és az átlagpopuláció és az átlagpopulációhoz képest 3-10-szer magasabb mortalitás is.

## ORALIS ANTIDIABETIKUMOK ALKALMAZÁSA CHRONICUS MÁJBETEGEKBEN

---

*prof. dr. Pogátsa Gábor*

*Országos Kardiológiai Intézet*

*Budapest*

A cukorbetegség kezelésében napjainkban használatos, szájon át alkalmazható készítményeket kémiai szerkezetük és hatásmódjuk alapján öt csoportba osztjuk: (a) alpha-glucosidase-hydroxylase enzimet bénító vegyületek; (b) biguanid vegyületek; (c) sulphonylurea vegyületek; (d) meglitinid vegyületek; (e) thiazolidinedion vegyületek.

Az **alpha-glucosidase-hydroxylase enzimet bénító vegyületek** közül a leggyakrabban alkalmazott az acarbose (Glucobay, Bayer) és a miglitol. Az elfogyasztott szénhidrátok az emésztés során monosaccharidokká alakulva szívódnak fel. Előbb oligosaccharidokká bomlanak a nyálban és a hasnyálmirigynedvben található alpha-amylase enzim hatására, majd az oligosaccharidok glucose-zá, illetve fructose-zá esnek szét a bélnyálkahártya kefeszegélyében található oligosaccharidase-, javarészt alpha-glucosidase-hydroxylase enzimek hatására. Az alpha-glucosidase-hydroxylase enzim bénító vegyületek a szénhidrátok elbomlásának gátlása és ezáltal felszívódásának az elnyújtása révén hatnak. Hatásukat a bélnyálkahártya kefeszegélyében elhelyezkedő alpha-glucosidase-hydroxylase enzimekre fejtik ki. Kompetitív antagonizmus révén reversibilisen bénítják azokat és ezáltal csökkentik az étkezés utáni vércukorszint-emelkedést. Az alpha-glucosidase-hydroxylase enzim bénító vegyületek tehát lokálisan hatnak, nem szívódnak fel, nem jutnak be a szervezet anyagcserefolyamataiba. Így idült májbetegekben is veszély nélkül alkalmazhatók.

A **biguanid vegyületek** három fajtája közül hazánkban a buformin (Adebit, Chinoin), más európai országokban a metformin van forgalomban. A phenformin alkalmazását mindenütt betiltották, mivel leginkább rendelkezik a biguanidokra jellemző káros mellékhatásokkal, vagyis a leggyakrabban okoz tejsavacidosist a glyconeogenesis májban történő gátlása és a peripherián a glucose felhasználás fokozása révén. A biguanidok több ponton hatnak a szénhidrát-anyagcserére: (1) gátolják a májban a glyconeogenesis; (2) növelik az insulin hatását a receptorokban és ezáltal fokozzák az insulinra érzékeny szövetekben a glucose felhasználását; (3) lassítják a bélben a glucose felszívódását; valamint (4) hatnak a glucose transporter GLUT-1 és GLUT-4 fehérjékre. Így nem okoznak hyperinsulinaemiát és testsúlynövekedést. Valódi indikációs területük a másodlagos sulphonylurea rezisztencia, amikor sulphonylurea vegyülettel együtt adva insulin adása nélkül normalizálható még egy ideig az emelkedett vércukorszint a különböző pontokon elért egyidejű hatás miatt. Tejsavacidosist kiváltó hatásuk miatt tilos az alkalmazásuk máj- és vesebetegségben, továbbá napi 1000 kcal mértékű vagy az alatti kalóriamegszorításakor, rendszeres alkoholfogyasztás esetén, terhességben, valamint hypoxiához vezető állapotokban, például szív- és tüdőbetegségben, heveny vagy idült gyulladásban, 65 év feletti életkorban és tartós megfeszített fizikai munkában.

A **sulphonylurea vegyületek** közül hazánkban a glibenclamid (Gilemal, Chinoin; Glucobene, Merkle; Glibenclamid, Pharmavit), a gliclazid (Diaprel, Servier), a glipizid (Minidiab, Pharmacia) és a gliquidon (Glurenorm, Boehringer) van forgalomban. A sulphonylurea vegyületek a legelterjedtebben használt orális antidiabetikumok. A vércukorszintet elsősorban a hasnyálmirigy -sejtjeiben az insulinelválasztás serkentése révén biztosítják. Főleg az insulinelválasztás úgynevezett első fázisát befolyásolják. Az insulinreceptorokra nincsen hatásuk. Az insulinelválasztás serkentésén kívüli extrapancreaticus hatásukat általában nem tartják jelentősnek a vércukorszint csökkentésében. Az eddig kifejlesztett sulphonylurea vegyületek kivétel nélkül a májban bomlanak le. Így már klinikai alkalmazásuk kezdetén óvtak adásuktól májbetegségben, mivel a máj súlyos parenchymalis károsodása esetén a sulphonylurea vegyület csökkent lebontása súlyos, elhúzódó hypoglycaemiát okozhat. Ráadásul a bomlástermékek - a glymidin és az acetoheksamin kivételével - kevésbé vércukorcsökkentő hatásúak. Abban az esetben azonban, ha a beteg nem egyezik bele az ilyenkor szükségessé váló insulinkezelésbe, akkor a glipizid és a gliclazid kis adagban, kellő óvatossággal alkalmazható enyhe vagy középsúlyos májbetegségben szenvedő cukorbetegekben, mivel vércukorcsökkentő hatásuk enyhébb, mint a glibenclamidé, tolbutamidé vagy chlorpropamidé. Az ötvenes-hatvanas években vált ismertté, hogy a májban lejátszódó gyógyszerkölcsönhatás révén a chloramphenicol és a phenylbutazon növelheti, a dicumarol, a rifampin és a phenobarbital pedig csökkentheti a sulphonylureák vércukorcsökkentő hatását. A sulphonylureák hatásának további elemzése során kétségtelenné vált, hogy a vércukorcsökkentő sulphonylurea készítmények közvetlenül is csökkentik a máj glucose leadását és gátolják a máj glycogen lebomlását. Ez a hatásuk májkárosodás esetén is kimutatható. Széntetrachlorid mérgezésben például sulphonylurea hatására kevésbé csökken a májban a glycogentartalom és mérsékeltebb a szövettani vizsgálattal kimutatható májkárosodás. Az ötvenes évek végén László Barnabás ezért ajánlotta alkalmazásukat májgyulladás esetében. Azóta is jelennek meg közlemények, amelyek a sulphonylurea vegyületek kedvező regeneráló hatásáról számolnak be májbetegségben. Így legutóbb Tak és Ten-Kate hangsúlyozta, hogy a hyperglycaemia tartós rendezése insulinnal, majd sulphonylureával a steatosisból kialakulóban levő hepatitis, illetve cirrhosis javulását idézi elő. A sulphonylurea készítmények egyre szélesebb körű alkalmazása során azonban kiderült, hogy a chlorpropamiddal kezelt betegek mintegy 4 ezrelékében cholestaticus típusú sárgaság, illetve májkárosodásra utaló serum enzimemelkedés alakul ki. Schneider szerint a korábbi sulphonylurea vegyületek hepatocellularis reakcióitól eltérően ezek az elváltozások csupán a hepatocanalicularis cholestaticus reactio következményei. Bár jóval ritkábban, de a vena portae, illetve az epeutak gyulladását, proliferációját, korai fibrosisát és cholestaticus típusú sárgaságot más sulphonylurea készítmény, például tolazamid, glipizid, sőt glibenclamid kezelés során is észleltek. Rigberg és munkatársai szerint ezeknek egy része a máj és a csontvelő allergiás reakciójának következménye. Ezt támasztja alá az elváltozásokat néha kísérő eosinophylia is. A múlt évben Saw és munkatársai az irodalomban fellelhető és a glibenclamid kezelés során kialakult májkárosodás tíz esetét gyűjtötték össze, amelyekben hepatitis granulomatosa, hypersensitiv angitis és cholestaticus sárgaság volt kimutatható. Ezért ajánlatos a májfunctio időszakos ellenőrzése sulphonylurea kezelés során, és epetáji fájdalom esetén gondolnunk kell májkárosodásra. Mindezek mellett a hazánkban törzskönyvezett sulphonylurea vegyületek adhatók májbetegségben szenvedő cukorbetegnek is, kivéve az előrehaladott parenchymás májkárosodást, ha kis adagban alkalmazzuk azokat és ügyelünk az elhúzódó hypoglycaemia kialakulásának fokozott veszélyére. Epetáji fájdalmak és serum enzimértékek emelkedése esetén azonban gondolnunk kell hypersensitiv angitis, hepatitis granulomatosa vagy cholestaticus folyamat lehetőségére, amely a vegyület elhagyására általában spontán rendeződik és csak igen ritkán komolyabb lefolyású.

A **meglitinid vegyületeket** a glibenciamidből fejlesztették ki, de nem tartoznak a sulphonylureák közé, mert nem tartalmaznak sulphonylurea gyököt. Legismertebb közülük a repaglinid. Insulinválasztást serkentő hatásukat a hasnyálmirigy -sejtjeire nem éhomi állapotban, hanem étkezések után fejtik ki. AQ meglitinid vegyületek nemcsak új lehetőséggel kecsegtetnek a cukorbetegségek kezelésében, hanem módot kínálnak a hasnyálmirigy beta-sejtjei működésének pontosabb megismerésére is. Májhatásukkal kapcsolatban nincsenek adatok. Még nincsenek gyógyszerári forgalomban.

A **thiazolidinedion vegyületek** a japánok által kifejlesztett új, orális antidiabetikumok, amelyek a glucose transporterekre és insulinreceptorokra hatva növelik a szövetek insulin iránti érzékenységét. Májhatásuk nem ismeretes. Ez a vegyületcsoport szintén nincsen még gyógyszerári forgalomban.