

VIII. MÁJNAP

a Magyar Gastroenterologiai Társaság támogatásával
SOTE NET díszterem
2003. május 9.

Program

| | | |
|-------------|----------------------------------|---|
| 9:30 | Prof.dr.Kéry Ágnes | Növényi hatóanyag tartalmú készítmények alkalmazása a máj- és epebetegségek kezelésében |
| 10:00 | Prof.dr.Simon László | Helicobacter fertőzés és ulcus betegség jelentősége idült májbetegségek mellett |
| 10:30 | Prof.dr.Nemesánszky Elemér | Krónikus vírus hepatitisek: változatos klinikai kép, egyre bővülő diagnosztikus és terápiás lehetőségek |
| 11:00 | dr.Szlávik János | Védőoltások csökkent védekezőképességű felnőttek részére (különös tekintettel a májbetegekre) |
| 11:30 | dr.Nebenführer László med.habil. | Májbetegségeket kísérő bőrtünetek és bőrbetegségek |
| 12:00-13:00 | | Ebédszünet |
| 13:00 | dr.Nyirkos Péter | Gombás infekciók a szervezeten kívül és a szervezeten belül |
| 13:30 | Prof.dr.Szalay Ferenc | Májbetegségek genetikai háttere (mi is a hajlam?) |
| 14:00 | dr.Káli Gábor | Hepaticus encephalopathia és májkóma |
| 14:30 | dr.Orosz Edit | Új terápiás lehetőségek a hepaticus encephalopathia |
| 14:40 | dr.Budai József | Májbetegségek neurologiai tünetei |

Növényi hatóanyag tartalmú készítmények alkalmazása a máj- és epebetegségek kezelésében

Prof. Dr. Kéry Ágnes

Modern világunk nemcsak a lehetőségek sokaságát kínálja, hanem azokat is, amelyek során az ember toxikus és ezen belül hepatotoxikus anyagok károsító hatásának teszi ki magát. Ilyen lehetőségek a fertőzések, a munkahelyi verseny egyoldalú megterhelései, az ugyancsak egyoldalú táplálkozás, a túlzott gyógyszeresedés és alkoholfogyasztás, amelyek mind magukban hordozzák a májkárosítás lehetőségét. Ma még nem teljesen ismert, hogy milyen genetikai diszpozíciók játszanak jelentős szerepet e toxikus folyamatban, amely kezelés nélkül végzetes lefolyású lehet. A prevención túl a gyógyításban központi helyet foglal el a beteg életvitelének rendezése, az egészségnevelés és egyre ismertebben játszanak szerepet a természetes gyógymódok is. Az epe- és májbetegségek kezelésében sohasem szorult perifériára a fitoterápia, szemben számos más indikációs területtel. Napjainkra pedig egyes képviselőik a legszigorúbb értelemben is a bizonyítékokon alapuló terápia/fitoterápia gyógyszerkincsébe integrálódtak. Az előadás összegzi a talán legjelentősebb májvédő gyógynövény, a máriatövis (*Silybum marianum*) jelentőségét a terápiában. Ismerteti a komplex hatásmechanizmust (membráneffektus, antioxidáns hatás, májregeneráció gyorsítása), a klinikai alkalmazás lehetőségeit és rámutat arra, hogy a szakszerű terápiás felhasználást ma már nagyszámban található, igényes fitoterápiás készítmény segíti. A flavonolignán (szilibin, szilidianin, szilikrisztin) hatóanyagú máriatövisen kívül a farmakológiai, farmakokinetikai és klinikai vizsgálatok az utóbbi években további, a népgyógyászatból ismert olyan gyógynövényeket emelt be a bizonyítékokon alapuló fitoterápia körébe, mint a kávésav származék (cinarin) hatóanyagú articsóka (*Cynara scolymus*), a fahéjsav származék (kurkuminok) hatóanyagú kurkuma (*Curcuma xanthorrhiza*), legújabban pedig a lignán vegyületcsoportot képviselő néhány növényi hatóanyag, illetve gyógynövény (*Schizandra* fajok, *Thujopsis dalabrata* stb.). További, nagyszámú gyógynövényvel kapcsolatos, elsősorban állatkísérletes adatok jelzik, hogy a komplex összetételű, és kémiai értelemben rendkívül változatos növényi drogok további lehetőségeket rejtenek új májvédő gyógyszerek kifejlesztéséhez többek között eltérő, esetleg még nem ismert hatásmechanizmusok révén. Nem kevésbé sokszínű az epebetegségek fitoterápiája. Az epeképzés, epefolyás és az epeutak motilitásának elősegítésére számos hagyományosan alkalmazott növényi-drog és készítmény ismert. Az előadás ezek ismertetésén, hatásmechanizmusuk összefoglalásán túl rámutat esetleges mellékhatásaikra, illetve gyógyszerekkel való együttadásuknál felmerülő interakciók lehetőségére is. Hatásprofiljuknak megfelelően a növényi cholagogumok (pl. *Cnicus benedictus*, *Curcuma* fajok, *Cynara scolymus*, *Mentha piperita*, *Peumus boldo*, *Raphanus niger*, *Taraxacum officinale* stb.) az epehólyag dyskinesiajának hosszú ideig tartó kezelésére a legmegfelelőbbek, ezen kívül az epemennyiségtől függő obstipáció és az epe, máj és pancreas neurovegetatív idegrendszerrel függő működési zavarainak kezelésére válnak be.

Értékes segítséget nyújtanak a epehólyag-eltávolított beteg utókezelésében. Az általános gastrointestinális kórképek jól reagálnak a növényi choloretikákra (*Allium sativum*, *Fumaria officinalis*, *Taraxacum officinale* stb.), mivel elősegítik az epe-, pankreas- és duodenumnedv elválasztását.

KRÓNIKUS VÍRUSHEPATITISEK: változatos klinikai kép, bővülő diagnosztikus és terápiás lehetőségek

Dr Nemesánszky Elemér

Gasztroenterológiai Osztály, Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

Hazánkban már egy évtizede folyamatosan rendelkezésre állnak a vírushepatitisek felismeréséhez és kezeléséhez szükséges modern diagnosztikai illetve terápiás lehetőségek.

A prevenció érdekében alkalmazott modern vakcinák is forgalomba kerültek (legutóbb az A- és B-vírus ellen is tartós védelmet nyújtó Twinrix, GSK).

A 22 „májcentrumban” több ezer beteg gondozása valósult meg. A költségek fedezésére jelenleg csaknem 500 millió forint („OEP-különkeret”) áll rendelkezésre .

Hol tartunk ma és merre haladunk?

A multidiszciplináris együttműködés eredményeképpen akkumulálódó tapasztalatok nem csupán a virológiailag (is) aktív betegek korábbi stádiumban történő felismerését segíti, hanem az igen változatos klinikai képben megnyilvánuló extrahepatikus manifesztációk detektálását is (vasculitisek, mono- és polyarthritisek, allergiás folyamatok, Raynaud-betegség, különböző autoimmun-kórképek, stb.). Egyre bővülnek a laboratóriumi diagnosztika lehetőségei. A szérum-minták olyan „szerológiai centrumokba” küldhetők ahol az antitestek és antigének pozitivitásán kívül a virológiai aktivitás bizonyítása is validált módszerekkel történik. A keresztmetszet ugyan még szűk (különösen a modern immunológiai paraméterek vonatkozásában), finanszírozási gondok is nehezítik munkánkat, de nagy gyakorlati jelentősége van a vírus-nukleinsavak PCR-tehnikákkal történő kvalitatív illetve kvantitatív tesztelésének (esetenként a C-vírus genotípusának meghatározásának) - melyek mindegyik májcentrum számára elérhetőek.

A folyamatosan megújításra kerül a kötelezően használandó terápiás protokoll amelyik minden vonatkozásban követi a nemzetközi konszenzus szakmai ajánlásait.

A **B-hepatitisek** interferon kezelésén kívül újabb opciót jelent a 100mg/die dózisban adott lamivudin (Zeffix) amelyik kompenzált stádiumú cirrhosisban is alkalmazható. A hazai eredmények is igazolják, hogy a mellékhatás-profil igen jó, a virológiai válasz sem marad el az interferonnal elérhető mértéktől, de „láncterminátor” évekig kellene szedni hiszen a recidíva mértéke jelentős. Az interferon ajánlott dózisának növelése nem hozott szignifikáns javulást az eredményekben. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy ma már az adenovir dipivoxil (Adenofir) lenne a „választandó szer”(talán a közeljövőben hazánkban is forgalomba kerül).

A **C-hepatitisek** kezelésében évek óta alkalmazott az interferon + ribavirin kombináció. Jelentős előrelépést jelent a pegylált-interferonok forgalomba kerülése. Mind a 10 kD molsúlyú Pegyntron (Shering-Plough), mind a 40 kD nagyságú, elágazó láncú molekula, a Pegazys (Roche) rendelhető. Valószínűleg a kedvezőbb kinetikai paraméterek miatt a Pegazys-kezeléssel nagyobb „response-rate” érhető el. Újabb irodalmi adatok arra utalnak,

hogy a pegylált-interferon + ribavirin tartós adása esetén a fibrosis-cirrhosis átalakulás is reverzibilissé tehető.

A „várákózók” listája (sajnos) egyre hosszabb (ezévben több mint 500 beteg kezelésére lenne igény) de (a hepatológiai szakellátás jól szervezett és szakmailag szorosan kontrollált kautélái között) a modern diagnosztikai és terápiai lehetőségek minden beteg számára a gyógyulás reális alternatíváját jelentik.

Védőoltások csökkent védekezőképességű felnőttek részére (különös tekintettel a májbetegekre)

Dr. Szlávik János

Szent László Kórház, Budapest

A XX. század orvostudományi történetének egyik legnagyobb vívmánya, hogy immunizáció révén megakadályozhatjuk bizonyos fertőző betegségek kialakulását. A kötelező, illetve az ajánlott vakcináció ma már a világ nagyon sok országában nem csak gyermekeknél, de felnőtteknél is rutinszerűen zajlik. Az időseknek, a csökkent védekezőképességű felnőtteknek, veseelégtelenségben szenvedőknek napjainkban többféle olyan védőoltás javasolt, amelyek szignifikánsan csökkentik a kórházban töltött időt, növelik az életkilátásokat és egyértelműen költség-hatékonyak.

A krónikus májbetegeknél indokolt az évenkénti influenza elleni vakcináció (hatékonysága 70-90%-os), a poliszacharid, pneumococcus infekció elleni vakcina (a *Streptococcus pneumoniae* 23 szerotípusát tartalmazó oltóanyag hatékonysága 50-85%-os), de az anamnézistől és a májkárosodás eredetétől függően ajánlott az A-, és a B-típusú hepatitis elleni oltás is. Fokozott figyelmet kell fordítani a külföldre, elsősorban trópusi országokba utazó krónikus májbetegekre, akiknél bizonyos kötelező oltások megnövekedett rizikóval járhatnak, de gondolni kell a trópusi betegségek megelőzését szolgáló ajánlott védőoltások és gyógyszeres kemoprofilaxis veszélyeire is.

MÁJBETGSÉGEKET KÍSÉRÔ BÔRTÛNETEK ÉS BÔRBETEKSÉGEK

Nebenführer László dr.

Évszázadok óta ismert, hogy számos olyan belsô szervi betegség van, amelyet bôrtûnetek kísérnek. Ezeket a bôrtûneteket dermatodromáknak nevezik. A korrelációs dermatológia a tûneteken túlmenôen ezek kialakulásának kóroktanát és jelentôségét vizsgálja. Bár a dermatodromák jelentôsége a modern diagnosztikai eljárások bevezetésével visszaszorult, a bôrtûnetek ismerete a mindennapi gyakorlatban a betegágy mellett továbbra is óriási segítséget nyújt.

A korrelációs dermatológiát tárgyaló munkák közül kiemelkedik a Pastinkszky-Rácz: Belbetegségek bôrtûnetei címû monográfia, amely elôbb magyarul, majd 1974-ben bôvített formában németül jelent meg. Más megközelítésben, de ugyanezzel a kérdéssel foglalkozik Török László A bôrtûnetek diagnosztikai jelentôsége címû könyvében (2001).

A májbetegségeket kísérô leggyakoribb bôrtûnetek közismertek. Ide sorolhatók az icterus, a pók-naevusok, az erythema palmoplantare, a caput medusae, a purpurak. A viszketésnek számos oka lehet, mindenesetre olyan esetekben, amelyekben nincs a bôrön olyan elváltozás, amely a viszketés elsôdleges okának lenne tekinthetô (pruritus sine materia), többek között májbetegségekre is gondolni kell.

Az icteruson kívül a bôrön más színváltozások is jelentkezhetnek. Ilyenek a chloasma faciei, a chloasma periorulare (hepaticum), a májfoltok. Kialakulásukban szerepet játszhat az ösztrogén szint emelkedés és a melanin-tirozináz enzimrendszer aktivitásának fokozódás. A haemochromatosis a vasanyagcsere zavarára vezethetô vissza.

A mikrocirkuláció zavaraként erythemás foltok jelentkezhetnek az arcon és a törzsön, retikuláris érrajzolat (bankjegy-jel) alakulhat ki, hideg hatására az elégtelen vasokonstriktio következtében fehér foltok ismerhetôk fel. Az alvadási faktorok károsodásának és a bôrt érô traumák következtében a bôrvérzések különbözô súlyosságú formái léphetnek fel.

A körmök az esetek egy részében óra-üveg formájúvá válnak, más esetekben ellaposodnak, hosszanti és keresztirányú barázdák, árkok képzôdhetnek. Ritkább, de jellegzetesnek tartott elváltozás a körömlemez „opálos” elszínezôdése.

Gyakran tapasztalható a szôrzet rendellenessége. Ide sorolható a hónaljszôrzet megritkulása illetve elvesztése, a genitális szôrzet ritkulása, a férfias fanszôrzet nôiesse válása.

Az egyéb elváltozások közül a dobverôújjak, a sima felszínû, élénkpiros nyelv, esetenként a nyelven árkok és barádák kialakulása, a gynecomastia, a „lakkozott” ajakpír, xanthomák kialakulása érdemel említést.

A hepatitis vírusok felismerésével egyre több kazuisztika számolt be olyan esetekrôl, amelyekben jól ismert, de kóroktanilag nem (teljesen) tisztázott bôrbetegségek háttérében

mutatták ki hepatitis vírus jelenlétét. Később nagyobb beteganyagon prospektív vizsgálatok tisztázták, hogy elsősorban a HBV és HCV igazolható az említett bőrfolyamatokban.

HBV-sal hozható összefüggésbe a Caroli triasz (szérumbetegség típusú exanthema + ízületi gyulladás + fejfájás), a Gianotti-Crosti szindróma (akrodermatitis papulosa eruptiva infantilis), a lichen ruber planus és a vasculitisek egy csoportja.

HCV gyakran mutatható ki lichen ruber planus, essentialis kevert cryoglobulin-aemiák (akrocyanosis, kryourticaria, kryo-purpura: petechialis vérzések, ekchymo-sisok, sugillatiók, haemorrhagiás nekrosisok, vérzések az orr- és szájnyálkahártyán, pseudo-Raynaud szindróma, ulceratiók, gangraenás nekrosisok, hideg pan-niculitis) háterében. Leírtak ebbe a csoportba sorolható urticaria vasculitist és pyoderma gangraenosumot. A periarteritis nodosa cutan formájánál a HCV, szisztémás alakjánál a HBV a gyakoribb.

Egyre több adat szól amellett, hogy az uroporphyrinogén dekarboxiláz elégtelenségen alapuló porphyria cutanea tarda klinikai tüneteinek provokálásában szerepe van a HCV fertőzésnek.

Májbetegségek genetikai háttere (mi is a hajlam?)

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika

A májbetegségek etiológiájában a környezeti tényezők, mint az alkohol, a hepatitis vírusok, gyógyszerek és más toxikus anyagok mellett a genetikai tényezőknek is fontos szerepe van. Nem csak a genetikai hibára visszavezethető anyagcsere betegségek keletkezésében és pathomechanizmusában van szerepük, hanem befolyásolják a különböző betegségekre való fogékonyságot, a szervezet válaszkészségét, ezáltal a betegségek kialakulásának mechanizmusát, a klinikai megjelenési formákat. Egyre több adat utal arra, hogy a májrák keletkezésében is fontos szerepe van a genetikai tényezőknek. A DNS hibát kijavító (repair) mechanizmus maga is genetikai kontroll alatt áll. Az utóbbi évek kutatásai jelentős haladást hoztak a diagnosztika terén is.

Az előadásban a fontosabb hepatológia kórképek, mint az autoimmun hepatitis, a cholestasisos májbetegségek, az alkoholos májbetegségek, a krónikus vírushepatitisek, a gyógyszer okozta májkárosodások, a bilirubin anyagcserezavarok, a klasszikus anyagcsere betegségek, mint a haemochromatosis, a Wilson kór, az alfa₁-antitripszin hiány és a hepatocelluláris carcinoma genetikai hátterének néhány kérdésével foglalkozom.

Számos epidemiológiai statisztikai adat utal arra, hogy bizonyos betegségek bizonyos genetikai adottságú egyéneknél gyakoribbak, azonban ezek az összefüggések a diagnosztikában egy adott beteg esetében nem használhatók. További vizsgálatok szükségesek például az autoimmun betegségek és a HLA antigének, a C4 gének, a TNF*2 gének, vagy újabban előtérbe került AIRE-1 (1-es típusú autoimmun regulátor gén) kapcsolatának jelentőségét illetően.

Bár a krónikus vírushepatitisek esetében magának a vírusnak a genetikai sajátosságai meghatározóak lehetnek a fertőzés lefolyását és a gyógyszeres kezelésre adott választ illetően (pl. hepatitis C vírus szubtipusok és az interferon kezelésre adott válasz), a gazdaszervezet immunológiai válaszkészségét is számos genetikai tényező befolyásolja.

A májsejt transzport mechanizmusainak, az azokat kódoló gének jobb megismerése jelentős haladást hozott. Bár a Byler betegség, az Alagille-szindróma, a progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis, a terhességi intrahepatikus cholestasis viszonylag ritka betegségek, egy adott esetben a diagnózis, a differenciál diagnózis igen fontos. A multidrog-rezisztencia gén 3 (MDR3) eltérés kimutatása prenatális diagnosztikát is lehetővé tesz.

Régi klinikai megfigyelés, hogy azonos mennyiségű és időtartamú alkoholfogyasztásra különbözőképpen reagálnak az egyes egyének. Van, aki még jelentősebb fogyasztás esetén sem lesz beteg, és van, akiben kisebb „kumulatív dózis” is jelentős eltéréseket okoz. A genetikai tényezőknek nem csak az alkohol lebontásában, a toxikus metabolitok, mint az acetaldehid és a szabad gyökök keletkezésében van szerepe, hanem a különböző citokinek és immunválasz mobilizálásában és milyenségében is. Jól ismert például, hogy az alkoholdehidrogenáz (ADH) és az aldehiddehidrogenáz (ALDH) izoenzimek genetikai polimorfizmusa befolyásolja az alkoholbetegségekre, ill. a májcirrhosisra való fogékonyságot.

Számos génmutáció kimutatása a klinikai diagnosztika fontos eszközévé vált. A haemochromatosis az egyik leggyakoribb genetikailag determinált májbetegség, ami felnőtt korban, általában 40 év felett manifesztálódik. Először a C282Y, majd a H63D génmutációt mutatták ki, de valószínű, hogy a kimutatott mutációk száma tovább fog nőni. A Wilson betegség is autoszomális recesszív öröklődésű betegség, aminek az az oka, hogy a 13-as kromoszómán lévő génhiba (mutáció) miatt kóros az ATP7B réztranszportáló protein működése, és emiatt a réz nem tudván az epével távozni, toxikus mértékben halmozódik fel a májban, az agyban, a corneán és más szervekben. Mivel mindkét betegség hatékonyan kezelhető, fontos a korai diagnózis. Különösen fontos a hozzátartozók, főleg a testvérek vizsgálata, mert ha a genetikai vizsgálat mindkét kromoszómán kimutatja a mutációt, akkor az biztos diagnózist jelent, és az időben megkezdett kezeléssel meg lehet előzni a tünetek kialakulását. Az α 1-antitripszin hiány is genetikailag determinált, számos változata ismert. A májtranszplantáció számos genetikailag determinált betegség esetében nem csak életmentő beavatkozás, hanem teljes gyógyulást hozhat. Ma már hazánkban is több alkalommal történt ilyen sikeres beavatkozás.

Vannak tehát olyan genetikai betegségek, amelyek egy bizonyos mutáció esetén (ha mind a két allél hibás) törvényszerűen manifesztálódnak, ám a tünetek megjelenésének időpontját, súlyosságát környezeti tényezők is befolyásolják. Vannak olyan betegségek, amelyek keletkezésében a genetikai tényezőknek csak hajlamosító szerepük van, s a betegség kialakulását számos más tényező befolyásolja. A májbetegségek genetikai hátterének egyre jobb megismerése, és a genetika rohamos fejlődése az elérhető közeli jövőbe hozza génterápia lehetőségét a májbetegségek gyógyításában.

Hepaticus encephalopathia és májkóma

Dr. Káli Gábor

Heveny és idült májbetegségekben változó súlyosságú idegrendszeri tünetek jelenhetnek meg, amelyet a májkárosodás következtében felszabaduló toxikus anyagok hatására vezetnek vissza. A fokozott ammóniatermelés, fals neurotransmitterek felszabadulása és más mechanizmus következtében nő az agy folyadéktartalma és a koponyaúri nyomás, a májlézióra utaló specifikus klinikai jelek (pl. flapping tremor) mellett romlik a beteg mentális statusa attól függő mértékben, hogy heveny vagy idült májlaesio vezetett az encephalopathiához. A legsúlyosabb esetekben a mentális állapot romlása a kóma kialakulását jelenti.

Az előadásban áttekintjük a kórkép lényegét, pathomechanizmusát, az encephalopathia és kóma klinikai jeleit és a diagnosztikus eljárásokat. Röviden érintjük a kezelési lehetőségeket ambuláns és kórházi körülmények között.

Májbetegségek neurológiai tünetei

Budai József dr.

Szent László Kórház, Neuroinfektológiai Részleg

Alig akad olyan, az egész szervezetet megtámadó betegség, mely az idegrendszert valamilyen formában ne érintené. Az encephalopathiak – klinikai szempontból nem kellően körvonalazott kórképek – például számos belgyógyászati ok következtében kialakulhatnak; rendszerint mint szövődmény vagy mint végállapot jelennek meg, neurológiai betegségek formájában. A máj működésének súlyos zavara okozta májkóma tünetei jól ismertek. Tudjuk azonban azt is, hogy a különböző aetiológiájú májbetegségekhez, szerteágazó jellegű idegrendszeri tünetek társulhatnak. A hazánkban sajnos „népbetegség” jellegű alkoholizmus, a szervezet egészét károsítva, az idegrendszerben szinte bárhol okozhat tünetekkel járó eltéréseket. A máj, haemostasis szabályozásában betöltött funkciójának ismeretében nem meglepő, hogy a cerebrovascularis laesion átesett betegek között igen gyakoriak a májbetegségben szenvedők. Jóval ritkábban, de találkozhatunk a különböző eredetű enzimdefektusok okozta kórképekkel (Wilson kór, porphyriák), melyek gyakran a máj érintettségének megjelenése előtt, vagy azzal párhuzamosan, idegrendszeri betegségre utaló tünetekkel kezdődnek. Külön említést érdemelnek, a májtransplantation átesetteknél jelentkező - gyakran prognosztikus - idegrendszeri tünetek, valamint az egyszerre májbetegségként illetve idegrendszeri kórképként is értékelhető Reye syndroma és a sarcoidosis.