

Dr. Romhányi Imre orvos ezredes

## A fekélybetegség és az epekövesség kezelésének korszerű módszerei

A gyógyszeres kezelés értékelésénél óvatosság és egészséges kételkedés szükséges. A fekélybetegség modern gyógyszerei, a  $H_2$  receptor antagonisták, az új antikolinerg szerek, a carbenoxolon sem teljesen eredményesek.

Alkalmazásukat az indokolja, hogy a fekély klasszikus gyógyszereivel szemben más támadáspontjuk van, hatásterületük szélesebb, mellékhatásaik enyhébbek, veszélytelegebbek a műtétnél, tartósan szedhetők.

Az epekövesség érdemi megoldása jelenleg még a műtét. A szerző a „néma epekő” gyógyításával kapcsolatban ismerteti a megfigyelő — várakozó — gondozó állásponttal mindinkább szembenálló, a korai műtétet ajánló véleményeket. Végül a gyógyszeres epekőoldás lehetőségeire tér ki.

*Galenus* írta: „*Populus remedia cupit*”. A gyógyszerek, a gyógykezelés iránti két évezredes kívánság azóta sem csillapult és az *eredményes* gyógykezelés kívánsága még korunkban is nagyobbrészt kielégítetlen marad. Pedig a gyógyszergyárak tízezerszámra ontják készítményeiket, a terápiával foglalkozó irodalom áttekinthetetlen.

*Káldor* „Mi a baj a gyógyszerekkel?” — című szellemes közleményéből (8) két gondolatsort szeretnék szabadon idézni: 50 évvel ezelőtt egy betegnek valamely betegség átvészelésére kb. 50%-os lehetősége volt, teljesen függetlenül attól, hogy kezelte-e őt orvos vagy sem. Az antibiotikumok megjelenése az orvos és a terápia részeseését a gyógyulásban jelentősen növelte. A legutóbbi évek hatását, de mellékhatásaik következtében veszélyes gyógyszerei az iatrogénia miatt az orvos és a terápia eredményeit újból megkérdőjelezhetik.

Egy WHO felmérés szerint 1977-ben Norvégiában 1500, — az NSZK-ban 20—60 000 törzskönyvezett gyógyszer volt forgalomban. Ugyanekkor a WHO vizsgálata a két ország egészségügyi ellátásának színvonalában semmi lényeges különbséget nem talált. Norvégiában a kevés gyógyszer ellenére nem volt több megbetegedés és az NSZK-ban sem haltak meg többen iatrogénia miatt.

Nem akarok terápiás nihilizmust hirdetni, mégis bizonyos egészséges kételkedés szükségességére szeretnék rámutatni a gyógyszerek és általában a gyógykezelés eredményességét illetően. A betegség megállapítását nyomon kell kö-

vetnie a kezelésnek, enélkül a diagnosztika öncélú tudomány lenne. A terápia gyógyszeres vagy műtéti lehet. Ha a körülmények e két lehetőség közt választást engednek, a kisebb veszéllyel járót kell választani, ez pedig általában a gyógyszer.

A fekélybetegség és az epekőbetegség kezelésének modern módszereit részletezem. Részint, mert előfordulásuk igen gyakori, részint, mert az alkalmazható gyógyszerek és gyógykezelés az utóbbi években nagy mértékben változott.

### *A fekélybetegség kezelése*

Több etiológiai tényező a gyomor és a nyombél nyálkahártya védelmi rendszerét különböző módon és helyen károsítva, illetve azt áttörve, hozza létre a fekélyt. Ezért nincs a mai napig a fekélybetegség kezelésének egységes és tartósan jónak elfogadott módszere. Csak rövidebb-hosszabb ideig érvényes változatok vannak, melyek egy terület egészségügyi kultúrájától, társadalmi-gazdasági struktúrájától és az időről-időre felbukkanó, először csodaszerként reklámozott, majd a feledés homályába tűnő gyógyszerkészítményektől függenek. Természetesen mindezek a következőkben részletezendő — főleg a német és francia Nyugat-Európában jelenleg szokásos — változatra is érvényesek (1).

### *Általános szempontok:*

A fekélybetegek 80%-a nem szorul kórházra, otthon lehet kezelni őket. Kórházban kell kezelni a betegeket komplikációk esetén, rossz szociális viszonyok miatt és ha műtét szükséges. A kialakítandó kezelési terv a betegségen kívül vegye figyelembe a beteg lelki alkatát, családi körülményeit és foglalkozását. Lehetőleg „hatásos” gyógyszert kell alkalmazni.

Valamely gyógyszer hatásosságának lemérésére a fekélybetegség kezelésében, a következő módszert ajánlják (1, 9): A kezelés megkezdése előtt a fekély geometriai méreteit gasztroszkópiával határozzák meg. Négy heti kezelés után ellenőrző gasztroszkópiát végeznek; a fekély eltűnése vagy méreteinek legalább felére csökkenése objektív eredményesség jele. Megfigyelik, hogy a kezelés hetedik-tizennegyedik — vagy a huszonnyolcadik napján szűnik-e meg teljesen a fájdalom. Ebből a gyógyszer szubjektív eredményességére lehet következtetni. A hatásos gyógyszert szedő csoport mellett lehetőleg azonos számú placebo csoportot is kell létesíteni, a „kettős vak” kísérlet szempontjai szerint.

### *Részletes kezelési elvek:*

**Diéta:** A tételesen meghatározott és aprólékosan előírt diétát értelmetlenségnek tartják. A beteg mindent megehet, ami a gyomrát nem bántja. Egyék gyakran, de ne sokat. Az erőltetett tejfogyasztást károsnak ítélik, gyakrabban stimulálja, mintsem csökkenti a szekréciót.

**Savkötő szerek:** Legjobbnak tartják az alumínium hidroxid és a magnézium hidroxid keverékét, elsősorban oldat formájában. Főleg adjuvánsként alkalmazzák ezeket.

**Klasszikus antikolinergiás szerek:** Ezek elsősorban tropeinek, atropin vegyületek. Az acetilkolinnak a végkészülékekre kifejtett hatását kompetitív antagonizmussal akadályozzák. Csökkentik in toto a gyomornedv elválasztását, a

gyomornedv pepszin és mucin tartalmát. A gyomorsav elválasztást csak annyiban mérsékelik, amennyiben az kolinergiás eredetű. A hisztaminnal kiváltott savtermelést nem gátolják, mert a hisztamin-receptorokra hatástalanok. Csak mellékhatásokat is előidéző adagban hatásosak igazán. A kellemetlen mellékhatások miatt, főleg hosszas kezelésre, ma már csak olyan területeken használják ezeket, ahol a  $H_2$  receptor antagonisták nem hozzáférhetők.

### A fekélybetegség modern gyógyszerei

**$H_2$  receptor antagonisták:** 1972-ben Black fedezte fel, hogy egy antihisztamin, a *metiamid*, a  $H_2$  receptorokat blokkolni képes. Ez a szer a klinikumban nem vált be. Tökéletesített változata, az 1976-ban előállított *cimetidin* (Tagamet) új alapokra helyezte a fekély kezelését.  $H_2$  antagonistá, vagyis a hisztamin hatásra bekövetkező sósav elválasztást kompetitív antagonizmussal gátolja. Hatását elsősorban a parietális sejtek  $H_2$  receptoraira fejt ki. Ezenkívül, még nem tisztázott módon, a pentagasztrin, inzulin, koffein ingerhatását is gátolja. A gyomorszekréciót in toto is csökkenti, de a pepszin koncentrációt nem befolyásolja. A tropeinek igen kellemetlen mellékhatásait nélkülözi, ezért hosszas szedésre is alkalmas. Sajnos, hosszas alkalmazás esetén a cimetidinnek is vannak nem elhanyagolható mellékhatásai: anti androgén hatása miatt libidó csökkenést, impotenciát okozhat, gátolja a  $B_{12}$  vitamin felszívódását, anaemizál, májbiopsziával is alátámasztott észlelések szerint a májban centro-lobuláris nekrozisokat okozhat. Valószínűleg ennek korai jele az amino-transzferáze emelkedése.

A cimetidin a panaszok megszüntetésével a beteget az ellenőrzésekkel szemben liberális állápontra készítheti és így indirekt módon az ulkusz-karcinoma korai felismerését nehezítheti.

A cimetidinnel foglalkozó irodalom már áttekinthetetlen, az adatok sokszor egymásnak ellentmondóak. A nagyszámú és igen nagy szórást mutató ket-tős vak kísérletek nagyobb részében olyan eredményeket közöltek, melyekben a cimetidin hatásossága 70—80%-os volt, az ugyanekkor mért 20—30%-os placebo-hatásosság mellett (6). Tartós kezelés eredményessége rosszabb ennél. Egy 699 fős csoportban, ahol 366-an cimetidint, 333-an placebót szedtek 12 hónapig, az 1 éven belüli recidiva a cimetidint szedőknél 50%-os, a placebót szedőknél 65%-os gyakoriságú volt (1). (Tehát *bonusz* csak 15%-os!). Sőt, a cimetidint hosszasan szedő betegeknél a szer elhagyását követő recidiva gyorsabban alakul ki, és sokszor viharosabb tünetekkel jár, mint a placebót szedőknél (rebound-effektus?).

A cimetidin szokásos adagja napi 1—1,5 g hetekig, fenntartó adagja napi 4—500 mg 6—12 hónapig.

A cimetidin kezelés indikációi és hatása:

- Nyombélfekély; igen jó hatású.
- Zollinger-Ellison szindróma; drámai gyorsaságú tüneti hatás érhető el.
- Gyomorfekély; kevésbé vált be.
- Gasztroözofageális reflux; igen jó hatású.
- Akut gasztrointesztinális vérzés; iv. adva főleg a gasztritis hamorrhagi-cában igen eredményes, — a peptikus fekélyből eredő vérzésre kevésbé jó.
- Hasnyálmirigy elégtelenség; a gyógyszerelés folyamán adott enzimmé-

szítményeket a gyomornedv inaktíválja. A cimetidin a gyomornedv inaktíváló hatását semlegesítve a gyógyszerelés hatását fokozza.

Ha gyomorrezekció után anasztomózis-fekélyek alakulnak ki, tartós cimetidin kezeléssel a re-rezekciót el lehet halasztani, vagy végleg el is lehet kerülni (3, 5).

A  $H_2$  receptor antagonisták „3. generációját” a legutóbbi idők új gyógyszerere, a *ranitidin* jelenti. Lényegében a cimetidin továbbfejlesztett változata (9). Jobban szívódik fel és hatásos mennyiségben hosszabban időzik a vérben. A cimetidin-vérszint feleződési ideje 107 perc, a ranitidiné 130—140 perc. A pentagasztrin infúzióval kiváltott gyomorsav szekréciót a cimetidinnél 4—5-ször jobban csökkenti. A kezelés 28. napján endoszkóppal ellenőrzött fekélygyógyulás a cimetidinnél 78<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os, a ranitidinnél 85<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os volt. A kezelés 14. napján elért panaszmentesség a cimetidinnél 50<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os, a ranitidinnél 81<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os volt. Említésre méltó mellékhatást eddig nem írtak le. A hosszú távon elérhető eredményesség még kellően feldolgozva nincs.

Új *antikolinérgiás* szer a *pirenzepin*. Erőteljesen befolyásolja a gyomor-sekreciót. Állatkísérletekben a gasztrint termelő sejtek, a parietális sejtek növekedését gátolja. Svájci szerzők cimetidinnel, pirenzepinnel és placebóval párhuzamos kísérleteket végezve, a fekély gyógyulásában a pirenzepint illetően semmilyen szignifikáns különbséget nem találtak (4). A pirenzepin mellékhatásai az atropinéhoz hasonlóak, de nem olyan intenzívek.

*Gyomornyálkahártya védő szer a carbenoxolon.* Csak „kiszérelésben” új; lényeges alkotórésze, a *liquiritia* (édesgyökér) hatóanyaga, már hosszú évtizedek óta használatos a fekély kezelésére. Csökkenti a gyomornyálkahártya sejteinek pusztulását, és fokozza a magas glikoproteid tartalmú nyák képződését. Kettős vak kísérletekben eredményessége 84<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os, szemben az 53<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ban eredményes placebóéval.

Hosszas szedése a hiperaldoszteronizmusra emlékeztető mellékhatásokkal jár; hipokalémia, ödéma és hipertonia alakulhat ki.

A különböző támadáspontú szereket változatos módon kombinálni is szokták. Így a készítmény hatása sokoldalúbbá válik, lehetőség nyílik az adagok csökkentésére, s így a mellékhatások is megkevesbednek.

Végigtekintve a fekélybetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek hosszú során, összegezve megállapíthatjuk, hogy a konzervatív kezelés sikeres és megnyugtató módon a mai napig sincs megoldva. A placebós kontrollok magas eredményességi százaléka még a legmodernebb gyógyszerek értékéből is sokat levon. Egy olyan több-etiológiájú és -patomechanizmusú betegség esetében, mint a fekély, ez nem is csodálatos. A cimetidin és a ranitidin viszonylag kevés mellékhatása tartós kezelést tesz lehetővé, — márcsak ezért is érdemes velük foglalkozni. Továbbá mert a fekély legegyszerűbb műtétjének, a proximális gasztrális vagotomiának is van 0,2—0,3 százalékos letalitása. Nem ismeretes ezzel szemben a fekély gyógyszereinek letalitása.

Mind a betegek, mind az orvosok nagy szerencséjére, a fekélybetegség jelentékeny részben magától is meggyógyul.

#### *Az epekövesség kezelése.*

A fekélybetegség kezelésében sokkal nagyobb szerepet kap a gyógyszer, mint a műtét. Ezzel szemben az epekövességet még napjainkban is csak műtét-

tel lehet érdemben megoldani. Az epeköves betegek útja rendszerint belgyógyászati osztályon át vezet a műtőasztalig.

A klasszikus felfogás szerint a panaszokat okozó epekő, ha kimutatják, és ha műtéti ellenjavallat nincs, műtéti javallatot jelent. Sajnos, a műtétnek 1,5—2%-os letalitása van, és a műtéttel kapcsolatba hozható posztkolecisztektomiás szindróma még sebészek szerint is 3—4%-os gyakoriságú (12).

A vizsgálat, vagy vizsgálatssorozat során, kiegészítésképpen elvégzett kolegráfiával, esetleg csak mellékleteként talált, jellegzetes panaszt, vagy klinikai tüneteket nem okozó epekövet „néma epekőnek” nevezik. Vannak, akik néma kövek esetén a korai műtét helyett a megfigyelést, a gondozást ajánlják. Műtétre akkor gondolnak, ha panaszok, esetleg szövődmények jelentkeznek. Ez az álláspont figyelemreméltó és sok esetben feltétlenül helyes is. Azonban a modern sebészet és az aneszteziológia ma már ezt az obszervatív véleményt erőteljesen megkérdőjelezi. *Mester (11)* referátumában *Zollinger, Mayo, Whipple* stb. véleményét ismerteti, miszerint a kő jelenléte abnormális állapot, magától meg nem gyógyul és kb. 10 éven belül 50%-os valószínűséggel vagy komoly tünetek, vagy szövődmények jelentkeznek. A néma epekőesség műtéti letalitása 0,6% körül van. Ezért egyesek többé, mások kevésbé határozottan a néma kövek korai műtétjét ajánlják.

*Csikos és Gervain (2)* klinikai tanulmányukban a heveny szakban végzett epeműtétek magas letalitása miatt felteszik a kérdést, hogy *kimutatott* epekő esetén szabad-e várakozni és a műtétet halogatni? *Weis (13)* és *Leuschner (10)* is hasonlóan nyilatkozik.

Úgy vélem, hogy még enyhébben fogalmazva is, az az álláspont a helyes, hogy néma epekőességben megfontolás tárgyává kell tenni a műtétet.

Az epekőesség hagyományos belgyógyászati (gyógyszeres, diétás, ivókúrás stb.) kezelése esetenként segíteni tud a panaszok átmeneti megszüntetésében, azonban a kérdést gyökeresen nem oldja meg.

Bármennyire „választott” módszer ma még a műtét, tökéletesnek mégsem mondható. Megterheli a beteget, letalitása van, utókövetkezményei lehetnek, a hosszú lábadozás jelentős keresetsökkenéssel jár.

Érthető, hogy a kb. 7 éve ismert *gyógyszeres epekőoldás* lehetőségéről ma-napság egyre többet beszélnek. Akkor lehetséges, ha koleszterin körül van szó, ha a kő átmérője 10—15 mm-nél kisebb, ha a kövek nem töltik ki teljesen az epehólyagot és ha nyilvánvaló, hogy májbetegség nincs. Leggyakrabban a kenodezoxikolsavat alkalmazzák erre a célra.

Ha az epe, rendszerint májműködési zavar miatt, koleszterinnel túltelített lesz, kristályosodási magvak, majd koleszterin kövek képződnek. A kenodezoxikolsav a máj koleszterinképzését gátolja, ezért az epe koleszterin koncentrációja csökken. Az alacsony koleszterin tartalmú epében a koleszterin kövek fel tudnak oldódni. A kenodezoxikolsav napi adagja 15—18 mg/kg. A kezelés 6—18 hónapig tart, eredményességét 15—80%-osnak ítélik. Tartós szedés esetén mellékhatásként hasmenést és valószínűleg májkárosodás jeleként SGOT—SGPT aktivitás fokozódást írtak le. Az *urzodezoxikoláttól* kevesebb mellékhatást láttak. Halálos szövődmény eddig nem ismeretes (13).

Az epekőoldószerek szűk hatásterülete, drágasága, jelenleg még nem meggyőző eredményessége miatt nincs eldöntve, hogy mikor válasszuk az epekőesség gyógyításában a műtét helyett a kőoldószeres kezelést. Vannak törekvések az indikáció alapelemeinek megfogalmazására. Egyesek véleménye (10) szerint 40 év alatt elsősorban műtét, 40—60 év között előbb a kőoldás kísérlete és 1—

1,5 éves eredménytelen kezelés után műtét, 60 év felett és műtéti ellenjavallatok esetén elsősorban a kőoldás jönne szóba.

Az epekőoldás, még jelenlegi tökéletlen formájában is a műtéttel szemben egy kevésbé veszélyes, gyógyszeres alternatíva lehetőségét csillantja fel. A módszer részletesebb ismertetését ez indokolja.

#### IRODALOM:

1. Cléméncon, G. H.: Die konservative Therapie des peptischen Ulkus. Schweiz. med. Wschr. 1980, 110, 1474—1482.
2. Csikos M., Gervain M.: A heveny hasi katasztrófát okozó epeútbetegségek sebészi kezeléséről. Orv. Hetil. 1979, 120, 1075—1082.
3. Finkelstein, W., Isselbacher, K. J.: Drug therapy: Cimetidine. N. Engl. J. Med. 1978, 299, 992—996.
4. Giger, M., Gonvers, J., Weber, K., Sonnenberg, A., Brichler, R., Mattle, W., Hofstetter, J., Blum, A.: Therapie des Ulcus duodeni mit Cimetidin, Pirenzepin und Placebo. Schweiz. med. Wschr. 1979, 109, 617—618.
5. Girodet, J., Toutounji, M., Rougier, Ph., Mignon, M., Lambert, R., Bonfils, S.: Traitement des ulcères anastomotiques par la cimétidine. Nouv. Press. Méd. 1980, 9, 3241—3243.
6. Halter, F.: Cimetidin versus Antazida. Schweiz. med. Wschr. 1979, 109, 497—502.
8. Káldor A.: Mi a baj a gyógyszerekkel? Orv. Hetil. 1980, 121, 811—812.
9. Laverdant, C., Vergeau, B., Molinie, C., Essieux, H., Daly, J. P., Pappo, B.: La ranitidine, nouvel antagoniste des récepteur H<sub>2</sub> de l'histamine, dans le traitement de l'ulcère duodénil. Med. Arm. 1980, 8, 623—626.
10. Leuschner, U., Leuschner, M.: Cholelitholyse oder Cholezystektomie: Dtsch med. Wschr. 1979, 104, 629—634.
11. Mester E.: Az epesébeszet elvi kérdései. Az orvostudomány aktuális problémái. 1968. 2. 73—109.
12. Schmidt, H. D., Rothmund, M.: Cholezystektomie oder medikamentöse Steinauflösung? Dtsch. med. Wschr. 1979, 104, 606—607.
13. Weis, H. J.: Cholezytectomy oder medikamentöse Gallensteinauflösung? Dtsch. med. Wschr. 1979, 104, 603—605.

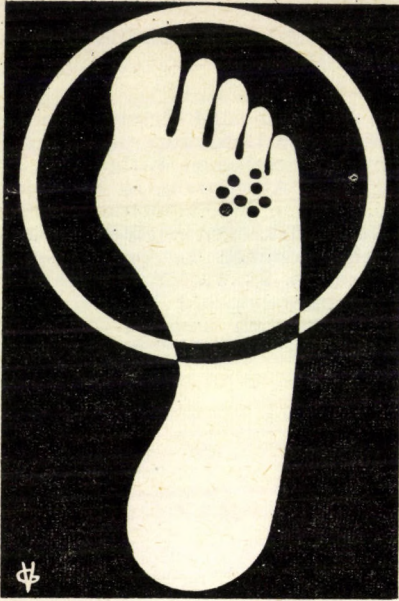
Ромхани И., полковник м/с:

#### СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ И ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Оценка лекарственного лечения требует осторожности и здравого сомнения. Современные лекарственные средства — антагонисты H<sub>2</sub> рецепторов, новые холинергические средства, карбенексолон — не вполне эффективны. Их применение обосновано тем, что в отличие от традиционных противоязвенных средств, они имеют иную точку приложения действия, обладают более широким спектром действия, побочные действия их более слабые, представляют меньшую опасность, чем оперативное вмешательство, они могут быть применены продолжительно. Что касается желчно-каменной болезни, наиболее надежным способом лечения все еще остается оперативное вмешательство. В отношении «немого желчного камня» автор рассматривает различные мнения, все более настаивающие и в этом случае на раннем оперативном вмешательстве против выжидательной позиции. В заключение он сообщает о возможностях лекарственного растворения желчного камня.

MODERNE METHODEN DER BEHANDLUNG VON GESCHWÜREN  
UND GALLENSTEINEN.

Bei der Bewertung der medikamentösen Therapie sind Vorsicht und gesunder Zweifel notwendig. Die modernen Medikamente der Geschwüererkrankung, die Antagonisten der  $H_2$  Rezeptoren, die neuen anticholinergischen Mittel, das Carbenoxolon sind auch nicht vollkommen erfolgreich. Ihre Anwendung ist begründet, wenn sie einen anderen Angriffspunkt als die klassischen Medikamente des Geschwürs haben, ihr Wirkungsgebiet breiter ist, die Nebenwirkungen leichter sind, sie ungefährlicher als die Operation sind, dauernd eingenommen werden können. Die Lösung der Gallensteine ist heute noch die Operation. Es werden die Meinungen, die dem beobachtenden — abwartenden — Fürsorgestandpunkt bei der Heilung der „stummen Gallensteine“ immer mehr gegenüberstehen und die frühe Operation empfehlen, beschrieben. Endlich geht man auf die Möglichkeiten der medikamentösen Lösung der Gallensteine ein.



# GHINOFUNGIN

spray

---

---

## FUNGICIDA TOPICA

A tolnaftat fungicid és fungisztikus hatású vegyület. Hatásos számos dermatophytia lokális kezelésében, elsősorban *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporon canis*, *Epidermophyton floccosum*, továbbá *Malessezia furfur* okozta fertőzések esetén. Alkalmazható grizeofulvinnal kezelt krónikus dermatophyták kiegészítő antimycotikus localtherapeuticumaként.

### ÖSSZETÉTEL

1 g tolnaftatum hatóanyagot tartalmaz 125 g-os palackonként, olajszerű folyadékban.

### JAVALLATOK

Dermatophyton okozta superficialis mycosisok gyógyítására: elsősorban erosio interdigitalis mycotica, továbbá tinea versicolor, trichophytia superficialis, epidermophytia inguinale, ekzema mycoticum, rubrophytia, intertrigo mycogenes. Onychomycosisban adjuváns kezelésre.

### ELLENJAVALLAT

Nyílt seb befűvésa ellenjavallt.

### MELLÉKHATÁS

Bőrirritáló, illetve szenzibilizáló hatása elhanyagolható.

### ALKALMAZÁS

Szappanos, melegvizes lemosás után naponta kétszer permetezzünk a gondosan leszárított bőrfelületre 15–20 cm távolságról a függőlegesen tartott palackból.

### FIGYELMEZTETÉS

Az üres palackot tűzbe dobni nem szabad. A palack legfeljebb 30 °C hőmérsékletű helyen tárolható. Az aerosol véletlen belégzése nem ártalmas, legfeljebb enyhén irritáló (köhögtető) lehet. Vigyázni kell arra, hogy a permet a szembe ne kerüljön.

### MEGJEGYZÉS

Csak vényre adható ki. Az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető.

### CSOMAGOLÁS ÉS TÉRÍTÉS

125 g fémpalackban

8,60 Ft