

A fekélybetegség – tények és kérdések

Tisztelt Szerkesztőség! Az utóbbi két évtizedben a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) felfedezésével és a H₂-receptor-blokkolók, majd a protonpumpagátlók széles körű alkalmazásával tengernyi elméleti ismeret zúdult a gyakorló orvosokra. Ezeket az ismereteket jól-rosszul megtanultuk, és aránylag egységes rendszerbe helyeztük. Összefoglaló előadások és közlemények taglalták az új tényeket, gyakran tetszetős hipotézisekkel vegyítve. Az utóbbiak azoknak a bizonytalan vagy hiányzó ismereteknek a helyét foltozták ki, amelyek még jelenleg is jócskán akadnak. Például ma sem tudjuk, hogyan megy végbe a fertőződés a *H. pylori*-val, és arra is csak elméleteink vannak, hogy milyen módon okoz nyombélfekélyt egy gyomorban élő kórokozó. A hipotézisek megerősítését célzó kutatások eredményei ellentmondásosak.

A magyarázatok logikus rendszerének kialakítása részben örvendetes, másrészt viszont azzal a veszéllyel jár, hogy tudatunkban lezárjuk a kérdést, és a régi ismereteket, mint érvényteleneket vagy lényegteleneket, figyelmen kívül hagyjuk. Ennek az egyszerűsítésnek a következménye, hogy a fekélybetegség problémakörét sokan már megoldottnak tekintik.

A peptikus fekély kialakulásának klasszikus, több évtizedes elmélete szerint a nyálkahártyát károsító tényezőkkel szemben védőmechanizmusok állnak (közöttük a gyomornedv nyáktartalma, a nyálkahártyát borító nyákréteg), és ezek egyensúlya biztosítja a nyálkahártya integritását. A mérleg két serpenyőjében a védekezés és a károsítás egyfajta labilis egyensúlyban van.

A *H. pylori* felfedezése a gasztroenterológia talán legfontosabb eseménye volt, amelyet huszonkét év elteltével Nobel-díjjal ismertek el. Gyakorlati következménye még ma is beláthatatlan, akár dollármilliárdokban, akár emberéletekben számolunk. Hatalmas jelentősége mellett gondolnunk kell azonban arra, hogy korántsem derült még mindenre fény, hogy van *H. pylori*-negatív fekélybetegség is. Egyre nagyobb figyelem fordul például a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ek) okozta gastropathia és ennek következményei felé. Közismert, hogy a *H. pylori*-fertőzés gyakoriságának a csökkenése, a fekélybetegség ritkulása ellenére az ulcus okozta halálozás változatlan. Ezt általában az NSAID-ek fokozott használatával magyarázzák, amihez min-

den bizonyosan hozzájárul az átlagéletkor meghosszabbodása és a komorbiditás ezzel párhuzamos fokozódása is. Tény azonban, hogy a fekélyvel kapcsolatban nyitva maradt kérdésekre a *H. pylori* felfedezését követően és az igazán kiváló gyógyszernek tartható protonpumpagátlók birtokában és alkalmazásával sem sikerült maradéktalanul választ kapni.

A protonpumpagátlók a fekélybetegség ellen igen alkalmas fegyvernek bizonyultak: mind a *H. pylori*-fertőzöttek, mind a nem fertőzöttek között nagy arányban képesek a fekélybetegséget gyógyítani, továbbá a baktériumfertőzés megszüntetését célzó kezelés (eradikáció) elmaradhatatlan összetevői. Az NSAID-gastropathia prevenciójában és kezelésében ugyancsak nélkülözhetetlenek, és éppen biztonságosságuk következtében múlják felül a defenzív tényezőket erősítő prosztaglandinkészítményeket. Fontos tudnunk azonban, hogy a védekezési mechanizmusok kulcsfontosságúak. A protonpumpagátlók használatától elkényeztetett gyakorló orvos erre rendszerint akkor döbben rá, amikor anacid viszonyok között – például gyomorreszekciót követően – szembesül erózió vagy ritkán fekély keletkezésével.

Ezeket szem előtt tartva fontosnak találok *Skoczylas* és munkatársainak tanulmányát (1), akik a rabeprazol közismert, savtermelést csökkentő hatása mellett a gyomor mucintartalmára kifejtett hatását vizsgálták emberi vonatkozásban. Korábbi vizsgálatok szerint a rabeprazol az egyetlen protonpumpagátló, amely állatkísérletben növeli a gyomornedv mucintartalmát. *Skoczylas* és munkatársai kettős vak vizsgálatukban 21, tünetmentes önkéntes bevonásával értékelték a rabeprazol hatását a gyomornedv mucintartalmára, nyáktartalmára és viszkozitására. Azt találták, hogy a nyáktartalom rabeprazol hatására szignifikánsan nőtt a pentagasztrinstimuláció utáni (3,36±0,39 vs. 1,50±0,32 mg/ml, p<0,001) és a bazális (3,31±0,38 vs. 2,28±0,36 mg/ml, p<0,01) gyomor-szokrétumban. A mucintartalom rabeprazol hatására 2,6-szeresével volt nagyobb a stimulált (0,96±0,08 vs. 0,36±0,06 mg/ml, p<0,0001) és 41%-kal a bazális

A *H. pylori* felfedezése a gasztroenterológia talán legfontosabb eseménye volt, amelyet huszonkét év elteltével Nobel-díjjal ismertek el.

($0,82 \pm 0,09$ vs. $0,58 \pm 0,09$ mg/ml, $p < 0,05$) gyomornedvben. Rabeprazol hatására szignifikánsan nagyobb volt a stimulált ($p < 0,01$) és a bazális gyomornedv viszkózitása ($p < 0,05$) is.

Az észlelt nyáktermelés-fokozódás jelentős tényezője lehet a védekezésnek, így a fekély gyógyulásának.

A peptikus fekély gyógyítása mellett az említett hatás fontos lehet az NSAID-gastropathia megelőzésében és kezelésében is. Nyilván további összehasonlító vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy van-e különbség a mucintermelést fokozó rabeprazol és az ilyen sajátsággal nem bíró, egyéb protonpumpagátlók között a peptikus gyomorfekély gyógyítását, továbbá az NSAID-gastropathia megelőzését vagy gyógyítását illetően.

A rabeprazolról tudtuk, hogy kiemelkedően gyorsan hat (2). E tulajdonságánál fogva remélni lehetett, hogy a szokásos, egyhetes *H. pylori*-eradikációs séma talán néhány nappal rövidíthető, hiszen az antibiotikumok hatásához szükséges, ideális pH gyorsabban érhető el. A gyakorlatban ez a rövidítés – a sikeres klinikai vizsgálati eredmények ellenére (3) – nem honosodott meg, de a hétnapos kezelési séma 90% körüli eredményességgel évek óta használatos. Az is nagyon érdekes, hogy a gyógyszer aránylag jelentős antibakteriális ha-

tással is rendelkezik (4, 5), és ez – a pH-t emelő hatásán kívül – tovább fokozhatja az eradikáció eredményességét.

A *H. pylori* a gyomormucosa felszínét borító nyákrétegben él, ammóniatermeléssel teremtve meg a megélhetéséhez szükséges mikrokörnyezetet. Az atrophias gastritis következtében létrejövő pH-emelkedés rontja az életkörülményeit, ezért kolonizációja visszaszorul, de a fertőzés nem szűnik meg. A pH-n kívül talán magának a nyáktermelésnek (a nyák összetétele, mennyisége, vastagsága) is van hatása a *H. pylori* kolonizációjára. A mucinréteget befolyásoló körülmények, gyógyszerek a baktérium életfeltételeit javíthatják vagy rontják ugyan, de magára a fertőzésre nincsenek hatással, vagy nem a nyáktermelés megváltoztatása révén. A rabeprazol ugyanis fokozza a mucinprodukción (mint Skoczylas és munkatársai cikkéből kiderül), de a gyakorlatban a *H. pylori*-eradikációs sémák kitűnő alkotórészének bizonyult, amint ezt számos klinikai vizsgálat egyértelműen bebizonyította (4, 6–8).

Úgy vélem tehát, hogy az eddig elért eredmények mellett még sok további kutatás szükséges a peptikus fekély, a gyomornyálkahártya, a gyomorsavtermelés, a *H. pylori*, a protonpumpagátlók és az NSAID-ek alkotott sokszögű rendszer kölcsönhatásainak megismeréséhez. A rabeprazol nyáktermelést fokozó hatása egyike ezeknek az új ismereteknek.

dr. Papp János

IRODALOM

1. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: Its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):322-8.
2. Besancon M, Simon A, Sachs G, et al. Sites of reaction of the gastric H⁺, K⁺ ATPase with extracytoplasmatic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997;272:22438-46.
3. Lueth S. Four day triple therapy with rabeprazol, amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease – a pilot study. *Gut* 2000;47(Suppl. III.):A127.
4. Garza GE, Tijerina-Menchaca R, Pérez-Pérez GI, Bosques-Padilla FJ. Bacteriostatic and bactericidal activity of revaprazole against *Helicobacter pylori*. *J Chemotherapy* 2004;16(6):612-3.
5. Mentis A, Rokkas T. MICs of rabeprazol, a recently developed proton pump inhibitor, and omeprazole, against *Helicobacter pylori*. *Gut* 2000;47(Suppl. III.):A130.
6. Stack WA, Knifton A, Thriwell D, Cockayne A, Jenkins D, Hawkey CJ, et al. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with and without peptic ulceration. *Am J Gastroenterol* 1998;93(10):1909-13.
7. Togawa J, Inamori M, Fujisawa N, Takahashi H, Yoneda M, Kawamura H, et al. Efficacy of a triple therapy with rabeprazole, amoxicillin and faropenam as a second-line treatment after failure of initial *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Hepato-Gastroenterology* 2005;52:645-8.
8. Wong WM, Huang J, Xia HH, Fung FM, Tong T, Cheung KL, et al. Low-dose rabeprazole, amoxicillin and metronidazole triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:935-40.