

A protonpumpagátlók hatása a gyomornyálkahártya sejtkinetikájára tartós nem szteroid gyulladásgátló kezelés során

Hritz István és munkatársai közleményének kivonata

A nem szteroid gyulladásgátló szerek (NSAID) a világon a legerjedtebben alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Kedvező klinikai hatásai mellett alkalmazásuk során nyilvánvalóvá vált, hogy a betegeknek komoly kockázatot is jelenthetnek. Leggyakoribb mellékhatásuk az emésztőrendszer – ezen belül a gyomor-duodenum – nyálkahártyájának károsítása. A létrejövő klinikai tünetegyüttes az úgynevezett NSAID-gastropathia. A nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta gastrointestinalis károsodások

az enyhe, tünetmentes esetektől egészen a súlyos emésztőrendszeri mellékhatásokig terjedhetnek. Vizsgálatok során kimutatták, hogy a szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2-) gátlók kisebb mértékben károsítják a gyomornyálkahártyát, mint a nem szelektív COX-gátlók, azonban alkalmazásuk nem mentes az emésztőrendszeri mellékhatásoktól. A nem szteroid gyulladáscsökkentők krónikus szedése mellett a gyomor-duodenum mellékhatások megelőzésére egyidejű protonpumpagátló kezelés javasolt.

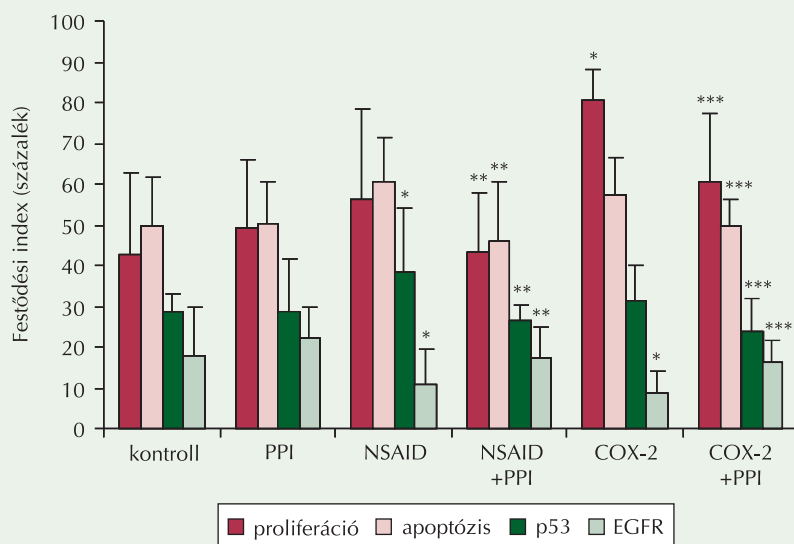
Számos állat- és sejtkultúra-kísérlet modellezi a COX-gátlók gyomornyálkahártyára kifejtett hatását, azonban kevés *in vivo* adat áll rendelkezésre a gyomornyálkahártya sejtkinetikai változásairól. Munkánk során vizsgáltuk a gyomornyálkahártya-sejtek kinetikájának, azaz a proliferáció és az apoptózis, illetve a p53- és az epithelialis növekedési faktor receptor- (EGFR-) expresszió változásait nem szelektív és szelektív ciklooxygenázgátlók, illetve együttes protonpumpagátló kezelés hatására.

Ötvennégy beteg vett részt vizsgálatunkban. Tizenegy beteg nem szelektív NSAID-et, hét beteg COX-2-gátlót, 12 beteg protonpumpagátlót, kilenc beteg NSAID-et és protonpumpagátlót, hét beteg COX-2-gátlót és protonpumpagátlót szedett. Nyolc beteg a kontrollcsoportban nem kapott semmilyen gyógyszert. A betegek a gyógyszereket legkevesebb 30 napig szedték, más gastrointestinalis hatású gyógyszert nem kaptak.

Endoszkópos vizsgálatok során az

1. ÁBRA

A gyomornyálkahártya sejtkinetikájának változásai nem szelektív NSAID és szelektív ciklooxygenáz-gátlók, illetve egyidejű protonpumpagátló kezelés hatására



* $p < 0,05$ a kontroll-, ** $p < 0,05$ az NSAID és *** $p < 0,05$ a COX-2-csoporthoz képest
PPI: protonpumpagátló; NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő szer

dr. Hritz István, dr. Hersényi László, dr. Molnár Béla, dr. Tulassay Zsolt, dr. Prónai László: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Magyar Tudományos Akadémia, Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutató Csoport

A teljes közlemény megjelent: Proton pump inhibitor co-therapy normalizes the increased cell turnover of the gastric mucosa both in NSAID and selective COX-2 users. *Int J Immunopathol Pharmacology* 2005;18(1):7584.

antrumból nyert biopsziás mintákból metszeteket készítettünk, s immunhisztokémiai módszerekkel festettük meg. A proliferáció kimutatására PCNA-technikát, az apoptózis kimutatásához TUNEL-módszert alkalmaztunk. A p53- és EGFR-expressziót monoklonális antihumán antitestekkel mutattuk ki. Fénymikroszkóp alatt megfelelően orientált, teljes cryptákban megszámoltuk a pozitív sejtmagokat. Az adatokat statisztikailag ANOVA- és LSD-tesztel elemeztük. Vizsgálatunk során megfigyeltük, hogy mind a COX-1-, mind a COX-2-gátlók növelték a proliferációt, de COX-2-gátló kezelés hatására a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb a proliferációs ráta, mint COX-1 esetében. A protonpumpagátló önmagában nem hat számottevően a proliferációra, de egyidejű kezelés esetén csökkenti a COX-gátlók proliferációt növelő hatását.

Az apoptózist tekintve mindkét COX-gátló esetében megfigyelhető ugyan egy növekedési tendencia, azonban a különbségek statisztikailag nem szignifikánsak.

Míg a COX-1-gátlók szignifikánsan növelik a p53-, de csökkentik az EGFR-expressziót, szelektív COX-2-gátló kezelés hatására csak az EGFR-expresszió csökken. A protonpumpagátló kezelés önmagában nem változtatja meg a p53- és az EGFR-expressziót, azonban

egyidejű adás esetében mindkét esetben, de ellentétes irányban semlegesíti a COX-gátlók hatásait (1. ábra).

A nem szelektív COX-gátlók (COX-1) a proliferáció, az apoptózis és p53-expresszió növelésével megzavarják a gyomornyálkahártya normális „sejturnoverét”. A szelektív ciklooxygenáz-gátló (COX-2-) kezelés nagymértékben növeli a sejtproliferációt, de nem növeli az apoptózist és p53-expressziót. A protonpumpagátló kezelés önmagában nem hat a gyomornyálkahártya sejtkinetikájára, de nem szteroid gyulladáscsökkentő tartós szedése mellett az egyidejű PPI-kezelés normalizálja a megzavart „sejturnoveret”.

A ciklooxygenáz-gátlók hatására végbemenő sejtkinetikai változások különbségei részben magyarázzák a gyomor-duodenum nyálkahártya-károsodások előfordulásának különbözőségét és kialakulásuk gyakoriságát, de további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy fényt derítsünk a COX-gátlók hatására kialakult, a sejtkinetikát megváltoztató intracelluláris változásokra.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők krónikus szedése mellett a gyomor-duodenum mellékhatások megelőzésére egyidejű protonpumpagátló kezelés javasolt.



HÍR

A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG XIX. KONGRESSZUSA

Időpont: 2008. április 17–20.

Helyszín: Club Tihany, 8237 Tihany, Rév u. 3.

Regisztráció: A kongresszusi regisztráció a Magyar Diabetes Társaság webrendszerében elektronikusan történik.

Előregisztrációs határidő: 2008. január 1. On-line regisztráció beküldésének határideje: 2008. április 1. Ezt követően már csak helyszíni regisztrációra nyílik lehetőség.

Prezentációk: A kongresszus szakmai programjára az előadások bejelentése kizárólag on-line történik, a www.diabet.hu webrendszerben. Az előadások bejelentésének határideje: 2007. december 31.

További információ: www.diabet.hu