

- blind placebo controlled phase II study. *Bone* 1998; 23: S157.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. *NEJM* 2001; 344: 1434-41.
9. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, et al: *Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D*. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 377-81.
10. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, et al: *Prevention of estrogen deficiency related bone loss with hPTH(1-34): a randomized controlled trial*. *JAMA* 1998; 280: 1340-4.
11. Rosen CJ, Bilezikian JP: *Anabolic therapy for osteoporosis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 957-64.
12. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al: *Bone mass continues to increase after PTH treatment is stopped in osteoporotic women on low dose glucocorticosteroid and hormone replacement therapy*. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 994-51.
13. Hesch RD, Busch U, Prokop M, et al: *Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients*. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 176-80.
14. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al: *Enhancement of bone mass in osteoporotic women with PTH followed by alendronate*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-34.
15. Meir CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al: *HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures*. *JAMA* 2000; 283: 3205-10.

Prof. Dr. Marton István, Dr. Szabó György

Hormonpótlás a posztmenopauzális osteoporosis kezelésében

(Ki veszélyeztetett?)

Összefoglalás

A reproduktív életkorban a csontképzés és újaképzés, átépülés a szteroidhormonok elsősorban szexuáliszteroidok meghatározó hatása alatt áll. Éppen ezen hormonszintek posztmenopauzális csökkenése vezet a népbetegségnek tekinthető csonttritkuláshoz, egyben hordozza a megelőzés, kezelés lehetőségét. A csontegyensúly arányának alakulása genetikai, életmódbeli, táplálkozási hatások függvénye. Ez egyben meghatározza a veszélyeztetettek, fokozott kockázatnak kitett személyek körét.

A csonttritkulás hazánkban mintegy 800 ezer beteget érint, és a diagnózis legtöbb esetben radiológusoktól, reumatológusoktól származik. A klasszikus röntgenfelvételek értékelése a csontvesztés vonatkozásában rendkívül nehéz. A gerinc csonttömegének, ásványi anyag tartalmának százalékos vesztesége csaknem minden esetben bizonyító erejű, azonban a diagnózis többnyire a kortikális struktúrák értékeléséből adódik, míg maga a patológiás folyamat elsődlegesen a trabekuláris szerkezetet érinti. Az általános denzitás értékelése nehéz, hiszen a látható denzitás sokban függ az alkalmazott feszültségtől, minél magasabb kV-al folyik a vizsgálat, annál több áttetsző csont tűnik elő. Használóképpen az alkalmazott rács szer-

kezete is befolyásolhatja a felvétel megjelenését. Radiológiai vizsgálatok alapján hazánkban mintegy 350 ezer kompressziós csigolyafraktúrát tételezhetünk fel. Ugyanakkor évi mintegy 15 ezer csuklótörés etiológiájában szerepel az osteoporosis.

A csonttritkulás elsődlegesen a posztmenopauzális osteoporosis következményének filogenetikailag civilizációs betegségnek tekinthető, hiszen az emberi faj természetes, biológiai várható életkora orvosi, civilizációs, higiénés hatások nélkül nagyjából egybeesik a többi fajnál is tapasztalható reprodukciós életkorral, nőknél az ovuláció elmaradásával, férfiaknál a nemzőképesség csökkenésével. A szexuáliszteroid hormonok csökkenése következtében nő a morbiditás, mortalitás, atrófiás jelenségek domináns, meghatározó szerephez jutnak. Ezek körében nemcsak a csonttritkulás, a fogak elvesztése, de a látás romlása, mozgáskoordinációs problémák, vérnyomás-keringési zavarok, valamint a daganatos betegségek nagyobb részaránya szerepel. Miután a csonttritkulás egyértelműen a gonadális funkciókkal mutat szoros összefüggést, értelemszerű oki prevenciója, kezelése a reprodukciós hormonok pótlásában keresendő. Meggondolandó azonban, hogy a természetes öregedés biológiai folyamatát megváltoztató hormonpótlás előnyei mellett, milyen esetleges kockázati tényezők társulnak, hogyan értékelhető ezek aránya, egymáshoz való viszonya, és nem utolsósorban a kezelés anyagi vonzata.

Ma már biztosan tudjuk, hogy a szexuáliszteroidok felnőtt korban a csontképzés, illetve remodeling vonatkozásában nélkülözhetetlen tényezők, azonban pontos hatásmechanizmusuk mindmáig tisztázatlan. Klinikailag egyértelmű, hogy a gonádok eltávolítása mindkét nemből rövid időn belül jelentős csonttritkuláshoz vezet, a szexuáliszteroidok pótlása ezen csontvesztést napokon belül képes megállítani.

Az élő csont folyamatosan átépül, bomlik és újrateremtődik. A folyamat két meghatározó sejtcsoportja az oszteoblaszt, mely a csont építésért, és az oszteoklaszt, mely a bontásért felelős. Ezen két sejtcsoport működését helyi, lokális faktorok, mint citokinek, prosztaglandinok, növekedési faktorok határozzák meg, de ugyanakkor szisztémás hormonhatások, mint pl. calcitonin, ösztrogén, kortikoszteroidok, tiroxin is befolyásolják, modulálják. A citokinek az oszteoklaszt aktivitást fokozzák, beleértve a granulocita makrofág stimuláló faktort (GM-CSF) a makrofág stimulating faktort (M-CSF) az alfa tumornekrózis faktort (TNF alfa) is. Az interleukin 1, és interleukin 6 (IL-1, IL-6), és béta a transforming growthfaktor (TGF béta) helyi hatású faktorok, melyek az oszteoblaszt tevékenységét fokozzák. Az ösztrogén csontmegőrző hatásának pontos mechanizmusa nem tisztázott. Feltehetően mind direkt, mind indirekt hatással rendelkezik, a helyi tényezők – transzmitterek – és a sejtek alap aktivitása vonatkozásában is.

Prof. Dr. Marton István és Dr. Szabó György
MÁV Kórház
1062 Budapest, Podmaniczky u. 109-111.

A direkt hatást bizonyítja, hogy ösztrogén receptorokat mutattak ki az oszteoblaszt sejteken, valamint oszteoblaszt szerű oszteoszarkóma sejtenyészeten, de az oszteoklaszt sejteken is. Ezen receptorok alacsony száma egyéb ösztrogén érzékeny sejtekkel összehasonlítva ahhoz a feltételezéshez vezet, hogy a hormon hatások csupán részben magyarázhatók közvetlen, sejtszintű ösztrogén effektussal. In vitro vizsgálatok utalnak arra, hogy a 17 béta ösztradiol az oszteoblasztok tevékenységét a massanger RNA képzés stimulálásával az alfa 1 lánc kódjának befolyásolása útján határozza meg, mely az egyes típusú prokollagén formációjához nélkülözhetetlen.

Ezt a hatást egyéb ösztrogének nem váltják ki. Ugyanakkor a 17 béta ösztradiol az egyes típusú inzulin-szerű növekedési faktor aktivitását fokozza (IGF 1), miközben csökkenti a paratireoid hormon (PTH) adrenil cikláz aktivitás fokozó hatását. Ezen információk azonban *in vitro* sejtenyészetek vizsgálata alapján váltak ismertté, de feltehetően szerepük van az ösztrogének csontmegtartó hatásában.

Fiatal életkorban szabályos időközökben fordul elő a tüszőérés, ebből adódóan bifázisos hormonhatás észlelhető. Az élő folliculus a gonadotrop hormonok hatása alatt jelentős mennyiségű, változó szintű ösztradiolt, majd a luteális fázisban a corpus luteum LH által irányított működéséből adódóan progeszteront is termel. A folliculáris aktivitás csökkenésével a 40 életév után 1-1 ovuláció elmarad, sárgatest nem képződik.

Ily módon progeszteron hiányában a méhnyálkahártya proliferációja a tartós ösztrogénhatás következtében folytatódik, hyperproliferációba megy át, és ennek bizonyos szakaszában necrosis után lelekködik a nyálkahártya. Ez a vérzés, szemben az ovulációt jelző 28 napos ciklicitással általában 30-32 naponta jelentkezik⁷.

Az anovulációs folyamat etiológiájában a petefészek hormontermelésének diszfunkciója áll, különös tekintettel a 10-hidroxiszteroid-dehidrogenáz-izomeráz komplexre, mely a germinatív elemekkel szoros strukturális egységet alkot. Az enzimaktivitás csökkenése a 17 béta-ösztradiol szekréció lassulásához vezet, mely nem szükségszerűen jelenik meg a plazmaszintek vizsgálata kapcsán. Ugyanakkor a centrális szabá-

lyozás szignalizáció zavara miatt ovuláció már nem jön létre. Hazai tapasztalatok szerint ezen folyamat a 42-45 év közötti nőket érinti. Eleinte évente 1-2 alkalommal számíthatunk anovulációs vérzéssel, mely arány a 47-48. év után megfordul és csupán sporadikus ovuláció – ovulációs vérzés, menstruáció – jelenik meg, a vérzések többsége anovulációs. Az ösztradiol szekréció csökkenésével egyidőben, annak következtében, a gonadotrop hormonok, elsősorban FSH szint kompenzatorikus emelkedését észleljük.

Ezen magasabb FSH bizonyos ideig képes az enzimaktivitást fenntartva az ösztradiol szintézist stimulálni, azonban a folliculusok számának nagymértvű csökkenése, illetve az ösztradiol hatás insufficiens volta miatt ovuláció alig következik be.

Az ösztradiol csaknem minden sejt nukleáris aktivitását fokozza. A szteroid hatás a sejtmag DNA szintézis fenntartásában, megtartásában nyilvánul meg.

A női reprodukció a folliculusok számában meghatározva kötött az ovulációhoz, ily módon megszűnése, elmaradása jól meghatározható időpontot jelent. Férfiaknál a tesztikuláris aktivitás lassú csökkenésével számolhatunk, mely részben magyarázza a nőktől különböző öregedési folyamatot, az osteoporosis nem specifikus alakulását.

Férfiaknál a reprodukív képesség, az androgén szekréció, illetve az egyes enzimszisztémák aktivitása korábban kezd csökkenni és ezzel magyarázható, hogy a biológiai rendszerekben a hímek várható élettartama csaknem minden fajban rövidebb. További alapvető differencia a két nem között, hogy a stationer, adott számú petesejtrel szemben a spermatogenezis „de novo” – újraképzés jellegű (digitális vagy analóg rendszer).

A reprodukív életkorban az ösztrogénszint 20 és 250 pg /ml között ingadozik. Alacsonyabb értékeket a ciklus első felében, legmagasabb értékeket az ovuláció előtti napon mérhetünk. A progeszteron szekréció a reprodukív életkorban szinte kizárólag a sárgatesthez kötődik, mely az ovulációt követően alakul ki. Ennek megfelelően a folliculáris fázisban a detektálási küszöb alatti értékek, a luteális fázisban 5-20 ng/ml szint várható. Terhesség alatt a plazmaprogeszteron a 150 ng/ml-t is eléri.

Több évtizede ismert, hogy az ösztrogénsubstitúció megállítja a menopauza utáni csontvesztést. Leghatásosabb a beavatkozás akkor, ha a korai menopauza idején kezdik a prevenciót, de a később elkezdett kezelés is hatékony. Ösztrogén alkalmazásánál gyakorlatilag nem kell számolnunk az ún. „escape” (szökési) jelenséggel, azaz a kezelés hatékonyságának idővel jelentkező csökkenésével. A hatás addig érvényesül, amíg a kezelést folytatjuk. Több epidemiológiai vizsgálat bizonyította, hogy ösztrogénkezelés az élet későbbi szakaszában lényegesen csökkenti az osteoporotikus törések gyakoriságát. A 70 év felett alkalmazott hormonpótló kezelés a költség /haszon vonatkozásában bizonyítottan a leggazdaságosabb.

1. táblázat:

Osteoporosishoz vezető kórképek:

- Életkor előrehaladása, senilis osteoporosis
- Oestrogen hiányállapot (típusa: postmenopausás osteoporosis)
- Androgenhiány (hypogonad férfi osteoporosis; accelerált postmenopausás osteoporosis?)
- Glycocorticois túlsúly (Cushing, corticoid terápia)
- Thyrogen osteoporosis (hyperthyreosis, akár minimálisan túladagolt T4)
- Cukorbetegség (?)
- Immobilisatio és súlytalanság
- Idült vesebetegség (résztényező)
- Essentialis hypercalciuria (főleg renalis formájában)
- Primaer chronicus polyarthritus
- Tartósan nagy fokban elégtelen Ca táplálkozás; nagy protein- és sófogyasztás (Ca vesztés révén)
- Idült májbetegségek és alkoholizmus
- Idült gyomor-bél betegségek [gyomor-bélresectio után, felszívódási zavarok, hashajtó abusus, tej-intolerancia, hasnyálmirigy betegségek (?)]
- Mastocytosis
- Heparin és theophyllin, cytostaticus kezelés.

Hazánkban kb. 1,8 millió 50 év feletti nő 25%-ánál számolhatunk csontritkulással.

Statisztikai adatok szerint a csontritkulás talaján kialakuló törések következtében több nő hal meg, mint az emlő-, méhnyak-, illetve méhtest rákos megbetegedése miatt összesen. A klinikai tanulmányok egyértelműen azt igazolják, hogy az idejében megkezdett hormonpótló kezelés jelentősen csökkenti a csontritkulás kialakulásának veszélyét és a törési kockázatot (mintegy 50%-kal a csigolyatörés és 25%-kal a combnyaktörés rizikóját!).

Az osteoporosis legfontosabb oka az 1. táblázat tartalmazza. Közegészségügyi szempontból ezek arra utalnak, hogy az őket hordozó személyek osteoporosis szempontjából az átlagosnál esendőbbnek tekinthetők.

A csontszövet fogyásának közvetlen tünetei nincsenek. A klinikai tüneteket a következmények okozzák. Ezek hiányában jellegzetes panaszok nem jelentkeznek, ezért nevezik az osteoporosist „néma” kórképnek, illetve tömeges előfordulása miatt „néma járvány”-t okozónak a nemzetközi irodalomban. Minthogy azonban a terápiás lehetőségeink valójában csak a progresszió megállítását teszik lehetővé, a klinikai következmények megelőzése céljából a tünetmentesség fázisában, kezdeti állapotban szükséges a diagnózist felállítani.

Az előrehaladott és már klinikai tüneteket okozó osteoporosis, főként a gerinc osteoporosisa, átalakítja a testformát: a testmagasság jelentősen csökken, a csigolyák lelapulnak, a gerinc elgörbül, a bordaív és a medence közötti átlagosan 3 ujjnyi távolság beszűkül vagy eltűnik, a bővé vált bőr redőket vet a beteg oldalán. A csöves csontokon megszorodnak a klasszikus értelemben vett törések. Postmenopauzás osteoporosisban a

distalis radius törés mellett a csekély erőművi behatására keletkezett csigolyatörések, a senilis osteoporosisban a csípőtáji törések („combnyaktörés”) a legjellemzőbbek. Ez utóbbiak felelősek az osteoporosis hátterű időskori nagy halálozásért: e törések ugyanis közismerten a legjobb szakmai ellátás után is az eseményt követő első évben az érintettek 12-20%-ának halálát okozzák. A fentieket kísérő szubjektív tünetek a fájdalom, az ezzel kapcsolatos mozgásképeség-csökkenés és a munkavégzési alkalmasság romlása. A fájdalmak az esetek zömében mozgásszervi jellegűek, de gyakori a különböző zsigeri fájdalmakat utánzó osteoporosisos panasz is.

Összességében tehát megállapítható, hogy az életkor előre haladtával kivétel nélkül mindenki veszélyeztetettnek tekinthető csontritkulás vonatkozásában. Nyilvánvalóan a nők, ezek közül is elsősorban a sovány testalkatú, általában világos bőrű hölgyek tekinthetők a legveszélyeztetettebb populációnak. Az életkor jelentős meghosszabbodásával az osteoporosis társadalmi jelentősége jelentősen emelkedik. Ma már egyértelműen bizonyítottnak tekinthető, hogy a csontritkulás megelőzése és korai kezelése az elsődleges prevenció, illetve terápiás irányelv, melynek során a hormonpótlás az egyik kedvező alternatíva. Tulajdonképpen életmódbeli támogatásnak tekinthető a kalcium és D-vitamin pótlása, a kialakult osteoporosis kezelésében idős korban jelentős szerepet kapnak a szelektív receptor-modulátorok (serm), illetve az igen hatékony biszfoszfonátok.

A veszély-állapotok felismerése a korai kezelés, elsősorban a családorvosok felelőssége. A hazánkban kialakított osteoporosis-hálózat nemzetközi szinten is példaértékű lehetőségeket biztosít a korai felismerésre és ke-

zelésre. Az, hogy a lehetőségeket mennyire használjuk ki, azzal mennyire élünk, az rajtunk, orvosokon múlik.

Irodalomjegyzék:

- Christiansen, C., Riis, B. J., Marton, I.: *Postmenopauzás osteoporosis. A lappangó kór. Az oszteopozis és csontbetegségek európai alapítványa (EFFO), 1990.*
- Flint, M.: *Is there a secular trend in age of menopause?* Maturitas, 1978, I. 133-139.
- Haarbo, J., Hassager, C., Jensen, S.B. és mtsai: *Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during postmenopausal estrogen replacement therapy combined with either 19-nortestosterone derivatives or 17-hydroxyprogesterone derivatives.* Am. J. Med., 1991, 90, 584-589.
- Holló, I.: *Kutatási eredményeink osteoporosisban. Összefoglaló ismertetés.* Magyar Belorv. Arch., 1994, 47, 187-191.
- Leather, A.T., Savvas, M., Studd, J.W.W.: *Endometrial histology and bleeding patients after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women.* Obstet. Gynaecol., 1991, 78, 1008.
- MacNaughton, J., Bangah, M., McCloud, P. és mtsai: *Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age.* Clin. Endocrinol., 1992, 36, 339-345.
- Marton, I., Pethő, Zs., Herczegh, Sz.: *Hormonkezelés gyakorlati kérdései.* A Magyar Nőorvosok Lapja, 1994.
- Poór, Gy.: *World-wide epidemiology of osteoporosis and osteoporosis fractures.* Magyar Reumat. 1992, 33, 17-21.
- Strampfer, M.J., Colditz, G., A.: *Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence.* Prev. Med., 1991, 20, 47-63.
- Szűcs, J.: *Osteoporosis 1992.* Gyógyszereink, 1992, 42, 152, 169.

Aciclovir AL krém

Új gyógyszerek

Hatóanyag: 50 mg acyclovirum 1 g krémbe.

Segédanyagok: dimetikon, cetil-alkohol, folyékony paraffin, makrogol-5-glicerín-sztearát, fehér vazelin, propilén-glikol, tisztított víz.

Javallatok: Fájdalom és viszketés csökkentése recidiváló Herpes genitalis és Herpes labialis esetén.

Ellenjavallatok: Aciklovir, illetve a készítmény egyéb összetevői iránti túlérzékenység. A krémet nem szabad a szembe juttatni. Nem ajánlott a krém használata a szájüregben és a hüvelyben.

Adagolás, alkalmazás: Naponta 5-ször, 4 óránként a fertőzött bőrfelszínt vékonyan bekenni.

Gyógyszerkölsönhatások: Jelenleg nem ismeretesek.

Megjegyzés: Vény nélkül kiadható gyógyszer. (I. csoport)

Csomagolás: 2 g, ill. 5 g, ill. 20 g krém tubusonként. (Aliud Pharma GmbH)

Termék neve	Nagyker ár (Ft)	Patikai ár (Ft)
Aciclovir AL krém, 2g	514,-	644,-
Aciclovir AL krém, 5g	1257,-	1508,-
Aciclovir AL krém, 20g	2610,-	3080,-