



ORSZÁGOS GYÓGYINTÉZETI KÖZPONT, COLOPROCTOLÓGIAI AMBULANCIA

MIKRONIZÁLT FLAVONOID HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA AKUT ARANYERES EPIZÓD KEZELÉSÉBEN

DR. RITTER LÁSZLÓ

„Ökörfark levét kifacsarván... nádmézzel főzz szirupot belőle azt nyaldossad gyakorta...”

Végbél süly ellen – gyógyszer –

Pápai-Páriz Ferenc: Pax corporis 1764

Az aranyér betegség népbetegségnek minősíthető. Epizód jelleggel, vagy tartósabb panaszokat okozva minden életkorban előfordulhat. Az 50 év fölötti népesség körében 50–70%-ra teszik a megbetegedés gyakoriságát.

Az anális csatorna „párnái” az ún. belső aranyerek már az ébrényi korban kialakuló arteriovenosus plexusok. Ezek élettani jelentőségű képletek a csatorna zárásában jelentős alaphyomás 15–20 százalékát adják (1, 9). Az ano-cutanealis átmenet vénás plexusa a „külső” aranyér. A külső csomók gyulladása gyakori, erőlködésre, köhögésre bennük kialakult vérrög igen fájdalmas lehet. Korai szakban elvégzett ambuláns thrombectomia elfogadott, jó effektusú gyógyító eljárás (1).

A valódi aranyér betegség oka a belső párna hypertrophiája (I. fokú aranyér). Ha a párna időszakosan vagy tartósan előesik – annak visszahelyezhetőségétől függően – II–III–IV. fokú a megbetegedés, és az gyulladással, vérzéssel, duzzanattal, váladékozással járhat. Az akut történés thrombus képződéssel is szövődhet aranyeres attakként. Ha a párna előesik és kizáródik, akár elhaláshoz vezető aranyeres krízisről beszélünk, és ha konzervatív kezelésre nem reagál akut műtéti beavatkozás a javallata (1, 15). Műtéti beavatkozást igényel a körkörös előeső, csak kézzel repónálható (III.fokú) és állandóan prolábáló, nem visszahelyezhető IV. fokú aranyér betegség (12, 15). Az elmúlt évtizedekben világszerte, és hazánkban is elterjedtek a jó effektusú, ambulánsan végezhető, minimális számú szövődménnyel járó ún. „instrumentális” vagy minor eljárások (2, 8, 11, 17, 18). Ezek: a leggyakrabban alkalmazott: a gumigyűrű ligatura és ennek kombinációja kryodestrukcióval, infrakoaguláció és az injekciós kezelés.

Számos lokálisan adható fájdalom és gyulladá-

csökkentő készítmény ismert. Ez általában tüneti kezelést jelent. Leggyakrabban külső vagy nem prolábáló belső aranyerek és instrumentális beavatkozást követő kiegészítő kezeléskor alkalmazzák.

Az utóbbi évtizedben új, orálisan is alkalmazható preparátumok kerültek forgalomba (10). Komplex hatásúak és több vonatkozásban eredményesen gyógyítják az aranyérbetegség szövődményeit. Alkalmazásuk aranyeres attak és az akut állapotok konzervatív kezelésekor létjogosult (aranyér gyulladás minden stádiumában és az aranyeres krízis esetében).

Az aranyérbetegség tünetei részint azonosak lehetnek a végbél daganatos elváltozásának tüneteivel. Másrészt: proximális bélszakasz daganatos szűkülete nehezített székürítést okozva következményes aranyeres panaszokkal és tünetekkel járhat. Ezért a betegek megfigyelése és kivizsgálása elengedhetetlen.

Anyag és módszer

A négy vizsgáló centrumban történő megfigyelés célja az volt, hogy megfelelő kritériummal kiválasztott beteg (1. ábra) akut aranyeres epizódját a vizsgáló négy

A betegbeválasztás feltételei

- férfi vagy nő
- 18 év feletti beteg
- járó vagy fekvőbeteg
- betegek akut aranyeres panaszokkal
- jelenleg (maximum 48 órája fennálló) akut aranyeres epizód
- akut fájdalom és/vagy ödéma
(amely a maximum négyfokozatú felmérő skálán a hármas értéket eléri)
- nem komplikált akut epizód
- jól motivált beteg
- a beteg beleegyezik a kezelésbe

1. ábra

Vizsgálati munkarend

	ELSŐ ORVOSI VIZITEN (beválasztáskor)	ELLENŐRZŐ VIZITEN (7. kezelési napon)
Anamnézis felvétele	X	
Klinikai vizsgálat	X	X
10 fokozatú analóg skála	X	X
Gyógyszer kiadása*	X	
Compliance		X
Elfogadhatóság		X

* Javasolt kezelés: az első négy napon 6 tableta két alkalomra szétosztva a fennmaradó három napon 4 tableta

2. ábra

fokozatú skála segítségével minősítse (pl. vérzés esetén: nincs tünet/ enyhe / közepes/ súlyos). Azokban az esetekben, amikor a fájdalom és/vagy az ödéma legalább közepes szintet elérte, vagy meghaladta a beteg azonos ideig (7 nap), azonos dózisu mikronizált diosmin-hesperidin (négy napig napi 6 tableta, három napig napi 4 tableta) kezelésben részesült. A fájdalomcsillapító kúp használata megengedett volt. Az irányított, nem randomizált, prospektív vizsgálat keretein belül a klinikai kép értékelése egy négy fokozatú skála, a szubjektív panaszterősség megítélése egy tíz fokozatú analóg skála segítségével történt vizitenként. Az egyseges vizsgálati munkarendet a 2. ábra részletezi.

Nem került a kezelt betegcsoportba aranyeres krízis miatt (kizáródás, kiterjedt trombózissal, gyulladással kezdődő nekrozissal) jelentkező beteg.

2001 decembere és 2002 júliusa között összesen 131 beteg vizsgálata történt a négy magyarországi vizsgáló centrumban. A beválasztási feltételeknek 81 beteg (43 férfi) akut aranyeres epizódja felelt meg. A vizsgálatban résztvevő betegek átlagéletkora 49,2 (SD: 14) év volt.

A beteg beválasztásakor és a kezelés befejezésekor a tünetek és panaszok változását a vizsgáló a már említett négy szintű a megbetegedés súlyosságát jelző skála értékelésének segítségével regisztrálta.

A kezelésben részesültek a kezdeti panaszokat és azok változását a terápia hatására tíz fokozatú analóg skála használatával jelezték.

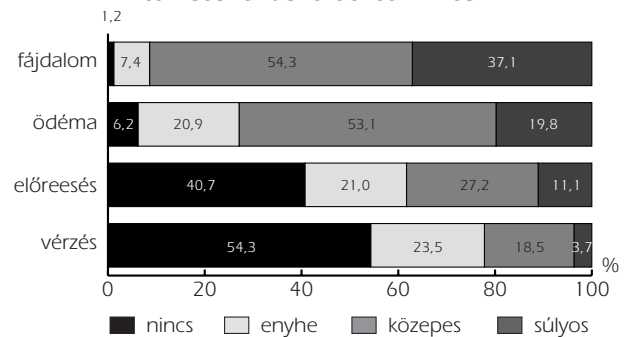
(Az adatfeldolgozás során az SPSS 11.0 programcsomagot használtuk. Az adatokat az alapértékhez viszonyítva nem normális eloszlás esetén a nem-parametrikus Wilcoxon próbával értékeltük, többszörös átértékelés esetén a Bonferroni-korrekciót is alkalmaztuk.)

Eredmények

Az első viziten a vezető panaszok átlagos erőssége jelentős. A fájdalom (99%) 54, illetve 37 százalékban közepesnek vagy súlyosnak volt minősíthető. Az ödéma (94%) 53 illetve 20 százalékban bizonyult közepesnek illetve súlyosnak.

A vérzés (46%) 18 százalékukban közepes, míg a betegek 4 százalékánál bizonyult súlyosnak (3. ábra). A klinikai vezető tünetek minősítése ugyanakkor a

A beteg akut aranyeres panaszai, klinikai tünetei a beválasztó viziten



3. ábra

vizsgáló négy fokozatú skáláján átlagosan: 2,3 (fájdalom), 1,9 (ödéma), 0,7 (vérzés), 1,1 (előreesés) volt (4. ábra). A vizsgálat terve szerint a 7. kezelési napon történt a betegek ellenőrző vizsgálata és a tünetek,

A klinikai tünetek átlagos erőssége beválasztáskor és a hetedik kezelési napon (A négyfokozatú értékelő skála alapján)

	Klinikai tünetek átlagos erőssége (±SD)	
	Beválasztáskor (V ₁)	7. kezelési napon (V ₂)
Fájdalom	2,3 (±0,65)	0,3* (±0,58)
Ödéma	1,9 (±0,80)	0,3* (±0,52)
Előreesés	1,1 (±1,06)	0,2* (±0,39)
Trombózis	0,9 (±1,12)	0,1* (±0,42)
Vérzés	0,7 (±0,90)	0,1* (±0,30)
Viszketés	0,6 (±0,88)	0,3* (±0,57)
Váladékozás	0,3 (±0,65)	0,0* (±0,19)

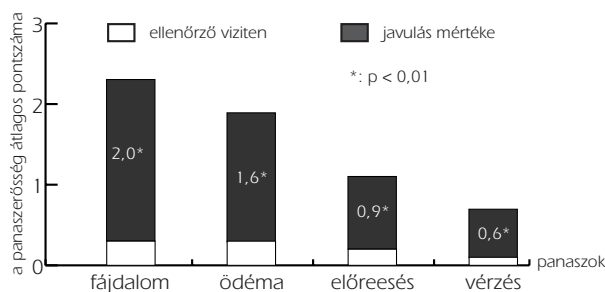
*: p<0,01

4. ábra

panaszok ellenőrzése a négy illetve tíz fokozatú analóg skála segítségével. A vizsgáló megítélése szerint a 7. napon fájdalom, ödéma, előreesés, vérzés vonatkozásában egyaránt szignifikáns (p<0,01) javulás volt tapasztalható.

talható (5. ábra). A kezelt betegek megítélése azonosnak minősíthető minden vezető tünet és panasz vonatkozásában. A fájdalom, vérzés, égő érzés egyaránt a kezelés 3–5. napjától ugyancsak szignifikánsan ($p < 0,01$) csökkent (6. ábra). A betegek véleménye szerint az alkalmazott terápia életminőségüket 96,3 százalékuknál javította. Az eredményt kiválóan 49,4, jónak 39,5 míg elégségesnek 3,7 százalékuk minősítette.

A klinikai tünetek átlagos javulása az ellenőrző vizsgálat alapján



5. ábra

A kezelőorvosok véleménye a terápia étkezelésekor igen kedvező. Kiválóan minősítették az eredményt 53,1, jónak a betegek, 34,6 míg elégtelennek 2,4 százalékuknál (7. ábra). Olyan mellékhatást, ami a kezelés abbahagyását indokolta volna a vizsgálok nem észleltek.

Az átlagos panaszerősség bevélasztáskor és a hetedik kezelési napon

(A tízfokozatú analóg skála alapján)

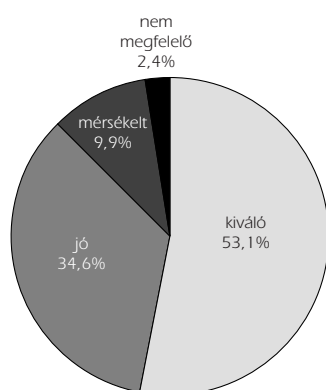
	Átlagos panaszerősség	
	Bevélasztáskor (V1)	7. kezelési napon (V2)
Fájdalom	5,4	0,8*
Égő érzés	3,8	0,7*
Vérzés	1,5	0,3*

*: $p < 0,01$

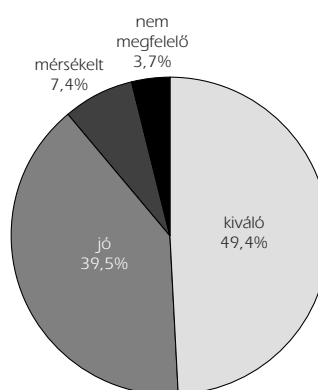
6. ábra

Az alkalmazott terápia értékelése

Kezelőorvos véleménye a terápiairól



Beteg véleménye a terápiairól



Az életminőség: – javult: 96,3% – nem változott: 3,7%

7. ábra

Megbeszélés

Az aranyérbetegség gyógyszeres kezelésének megítélését nehezíti az a közismert tény, hogy a betegség szövődményei spontán remisszióra hajlamosak. A nagyszámú lokálisan ható készítmény (kúpok, kenőcsök, tamponok) között sok feltehetően eredménnyel csökkenti a fájdalmat és a helyi gyulladást. Hatásukat azonban megbízható összehasonlító vizsgálatok nem igazolták, hosszabb- rövidebb ideig tartó alkalmazásuk világszerte elfogadott (1). Az aranyérbetegség szisztémás kezelésének fontos része az obstipáció (vastagbél transit-ideje normalizálása) megszüntetése rostkészítmények tartós fogyasztásának javaslatával úgy kiegészítő terápia mind megelőzés céljából (1, 15).

A szájon át adott flavonidok közül a hidroxetilrutozid (Venoruton) kapillaris rezisztenciát javító, gyulladást csökkentő hatását már korábban közölték. A belső gyulladt aranyerek eredményes kezelését irodalmi adatok jelzik (14, 21, 20). A kalcium dobezilat tartalmú készítményeket a hetvenes évek közepétől alkalmazzák részint lokálisan (Doxiproct) részint szájon át (Doxium). Multi-centrikus klinikai kipróbálás után jó hatásúnak minősült a gyulladáshoz vezető szövődmények kezelésekor (3, 22).

Az elmúlt évtizedben az irodalmi adatok alapján a figyelem a szájon át adható preparátumok közül a tisztított mikronizált flavonid (diosmin+hesperidin Daflon 500, Detralex tabl.) tartalmú készítmény aranyérbetegség kezelésére vonatkozó megfigyelések irányába fordult (10). A jobban felszívódó és kötődő (1, 10) preparátum prolongálja a noradrenalin hatását a vénafal és a nyirokutak simaizomzatára, így csökkenti a vénás pangást és ödémát, javítja a mikrocirkulációt. A készítmény effektusa főként a gyulladást csökkentő mediátorok, szabadgyökök PGE2, PGF2alfa prosztaglandin, hatásának és a hisztamin felszabadításának gátlásán alapul. Mindezek jelentősen csökkentik az aranyérbetegség akut szövődményeként fellépő gyulladást és kedvezően befolyásolja a helyi hemodinámiai történéseket (5, 7, 10).

A kettős vak placebóval ellenőrzött vizsgálatban (120 beteg) a 60 napig alkalmazott napi 1000 mg mikronizált flavonid szignifikánsan csökkentette az aranyérbetegség idült tüneteit, csökkentette a kiújuló aranyéres epizódok számát (71%), időtartamát (44%) és intenzitását (32%) (7).

További kettős vak placebóval ellenőrzött vizsgálatot aranyéres attackban szenvedő betegeknél 50–50 fős csoportban végeztek (5). Egyidejű kiegészítő fájdalomcsillapító kezelés mellett (mindkét csoportban) a hatóanyagot tartalmazó készítményt szedő (4 napig 3000 majd 3 napig 1000 mg mikronizált flavonid tartalmú tabl.) betegek közül egy jelezte a terápia hatástalanságát. A placebo csoportban öt esetben volt a kezelés hatástalan. A betegek 84 százaléka a terápiával igen elégedett volt a placebo csoport 43 százalékaival szemben. Az ellenőrző orvosi vizsgálat jó eredményt jelzett a kezelték 86 százalékában. A placebo csoportban ez 32 százalék volt.

Az aranyérbetegség akut fázisában az elváltozások műszeres vizsgálattal is követhetők. Így a manometriás úton mérhető anális nyomás magas. Ez fokozhatja a panaszokat és további szövödmények forrása lehet (stranguláció). Egy hetes mikronizált flavonoiddal végzett kezelést követően megállapítható az anális nyomás normalizálódása a kontroll csoporthoz viszonyítva (1).

A mikronizált flavonid terápia jó effektusúnak bizonyult terhesség alatt észlelt aranyéres attack esetén. A kezdeti tünetek (fájdalom, vérzés, váladékozás) szignifikánsan csökkentek 7 napos kezelést követően. A fenntartó kezelés (2x500 mg) hasonlóan mérsékelte a relapszusok számát a terhesség további ideje alatt. A terápia nem befolyásolta sem a terhességet, sem a magzat fejlődését vagy az újszülött állapotát (4, 13).

Aranyéres krízis gyakran műtéti javallat lehet. Korábban javasolt (6) Marcaine-Hyason (150IE) infiltrációt követő repozíció elfogadott konzervatív eljárás. Ha az sikertelen – rövid megfigyelés után – műtét követi. Korábban 25 beteg aranyéres krízisben szenvedő beteget kezeltünk a fenti módon, míg a másik 25 beteg mikronizált flavonid terápiában részesült (3 napig 3000 mg majd 4 napig 2000 mg). Mindkét csoport szokásos helyi lokális kezelésben is részesült (borogatás, fájdalomcsillapítás). A tünetek remissziója mindkét csoportban 2–3 nap múlva bekövetkezett. Az első csoportból nekrozis miatt 1 beteg került műtétre (17).

A jelenlegi vizsgálat irányított nem randomizált prospektív jellegű volt. A szigorú kiválasztása lehetővé tette annak megítélését, hogy az aranyéres attack esetén a terápia milyen effektusú. Objektivizálta az eredmények értékelését a vizsgáló, és a beteg együttes, kétirányú minősítése a véleményadás mellett.

Megállapítható az, hogy az akut aranyéres attack kezelésében a mikronizált flavonid (emelt adagban hét napig szájon át történő adása) eredményes, mert

- gyorsan csökkenti a kórképre jellemző gyakran erős fájdalmat, ami a korai műtét javallata lehet

- 2–3 nap alatt mérséklődik az ödéma, a nem ritkán társuló vérzés, az égő érzéssel és viszketéssel együtt
- a betegek véleménye szerint a kezelés kiválóan bizonyult 49, jónak 39,5 százalékban
- az életminőségük javulását a betegek 96,3 százaléka jelezte
- a kezelőorvosok véleménye szerint a terápia kiválóan bizonyult az ellenőrzött betegek 53,1, jónak 34,6 százalékában
- olyan mellékhatást, ami a kezelés abbahagyását indokolta volna, nem észleltek a vizsgálók
- feltételezhető, hogy (súlyosnak ítélt thrombus képződést 9,9, közepesnek minősített elváltozást 25,9 százalékban találtak a betegek első vizsgálatokor) gyógyszeres kezelés csökkenti az akut műtétek javallatának számát.

Mindezek alapján megállapítható, hogy a mikronizált flavonid készítmény – a korábbi megfigyelésekkel egyezően – jól alkalmazható, hatásos az akut aranyéres attack kezelésekor. Érvényes ez annak ismeretében is, hogy az aranyérbetegség szövödményei spontán regresszióra hajlamosak az esetek egy részében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Négy centrumban végzett irányított prospektív nem randomizált nemzetközi vizsgálat részeként (HD-STAR program, OGYI-17589/40/2001) a mikronizált flavonidok (Daflon 500, Detralex) hatékonyságát vizsgáltuk akut aranyéres epizód kezelésekor. A vizsgálati tervnek megfelelő 81 beteg adatai alapján megállapítható, hogy az akut aranyéres epizód vezető klinikai tünetei (fájdalom, ödéma, vérzés) a hét napos kezelés hatására szignifikánsan javultak. A klinikai kép javulásával párhuzamos szubjektív tünetjavulást tapasztaltunk (fájdalom, égő érzés, vérzés). A diosmin-hesperidin tartalmú készítmény adagolása négy napig napi 6 tablettá, majd három napig napi 4 tablettá volt, gyógyszer mellékhatás miatt a kezelés megszakítására nem került sor. A betegek többsége a kezelést jónak (39,5%) illetve kiválóan (49,4 %) minősítette. A kezelőorvos a klinikai kép javulását 34,6%-ban jónak, 53,1%-ban kiválóan minősítette. A kezelt betegek 96,3%-a jelezte életminőségének párhuzamos javulását. Tapasztaltunk megerősíti a korábban végzett kettősvak placebo kontrollált vizsgálat eredményét.

A vizsgálatban résztvevő Hornok László dr. (OGYK jelenlegi munkahelye: Szent Rókus Kórház Sebészet), Krasznay Péter dr. (Markhot Ferenc Megyei Kórház Eger), Németh Attila dr. (Városi Eü. Szolgálat Proctológia Debrecen) kollégákat körütekintő munkájukért köszönet illeti.

IRODALOM

1. Abramowitz L, Godeberge P, Staumont G, Soudan D: Clinical practice guidelines for the treatment of hemorrhoidal disease. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2001.25 (6-7), 674-702
2. Bayer C, Myslovaty B, Picovsky I, rubber band ligation of hemorrhoids. Convenient and economic treatment. *J. Clin. Gastroenterol.* 1996. 23(1), 50-2

3. Berson I: The local treatment of haemorrhoidal crises: Schweiz, Rundschau Med. (PRAXIS) 1975 .64, 299-301
4. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N: Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. Int. J. Gynaecol.Obstret. 1997. May, 57 (2), 145-151
5. Cospite M. Double- Blind placebo – controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. Angiology 1994. 45, 566-573
6. Eisenstadt, T et al: The outpatients management of acute hemorrhoidal disease. Dis.Colon Rectum 1979. 22, 315-317
7. Godeberge P: Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology 1994. 45, 574-578
8. Leicester RJ, Nicholls RJ, Chir M et al: Infrared coagulation: a new treatment for hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1981. 24, 602-605
9. Lestar B, Penninckx F, Kerremans R: The composition of anal basal pressure. A in vivo and in vitro study in man. Int.J.Colorectal Dis 1989. 4, 118-122
10. Lyseng-Williamson, Perry CM: Micronised purified flavonif fraction. Drugs 2003.53, 71-100
11. MacLeod JH: Rational approach to treatment of hemorrhoids based on a theory of etiology. Arch Surg. 1983.118, 29-32
12. MacRea HM, McLeod RS: Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A meta-analysis. Dis Colon Rectum 1995. 38, 687-694
13. Meyer OC: Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. Angiology 1994. 45, 579-584
14. Kinugasa A: Tiral experience with Venoruton. New Drugs and Clin. 1966. 15, 112-114
15. Practice parameters for the treatment of hemorrhoids. The Standards Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum 1993. 36, 1118-1120
16. Ritter L: Az aranyérbetegség gyógyszeres kezelésének lehetőségei és határai. Gyógyszereink 1997. 47, 106-109
17. Ritter L: Az „aranyér” epizód, állapot, betegség? Orvostudomány aktuális problémái. (szerk.. Káldor A, Kulka F) 33-57 Medicina, Budapest, 1983
18. Savioz D, Roche B, Glauser T, Dobrinov A, Ludwig C, Marti MC: Rubber band ligation of hemorrhoid: relapse as a function of time. Int J Colorectal Dis 1998. 13, 154-156
19. Thomsom WHF: The nature of hemorrhoids. Br J Surg 1975. 62, 542-552
20. Wodworth AN, Faulds D: Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. Drugs 1992.44, 1013-1032
21. Wismer B.: The effect of orally administered trioxethylrutin on hemorrhoids. Curr.Ther.Res. 1963. 5, 391-400
22. Wismer B: Clinical study of Doxiproct and Doxiproct Plus suppositories in the haemorrhoidal syndrome. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 1975, 64, 1295-1296