

Weil Emil Kórház-Rendelőintézet Onkológiai Gondozó

A rosszindulatú daganatok megelőzésének és kezelésének lehetőségei

Dr. Ozsváth Imre

Érkezett: 1986. 12. 11.

Kulcsszavak: daganat,-megelőzés, tumor-diagnosztika, tumor-terápia

Hazánk lakosságának nem kielégítő egészségi állapota, a mortalitás — ezen belül a rákos halálozás — kedvezőtlen alakulása az érdeklődés középpontjában van. A daganatos halálozás esőkkentésére ma a következő lehetőségeink vannak: daganatkutatás, a rákkeltő hatások kiküszöbölése, korai fölfedezés (szűrés) és az optimális kezelés. A szerző röviden foglalkozik a carcinogenesis és megelőzés kérdéseivel, ismerteti az újabb diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, anélkül, hogy az egyes daganatokra vonatkozó részletekbe bocsátkozna.

Magyarország lakosságának kedvezőtlen egészségi állapota az utóbbi időben nemcsak az egészségügyi szakemberek, hanem a társadalom széles rétegei előtt is az érdeklődés homlokterébe került. A halálozás alakulása — különösen a munkaképes korosztályokban — egyre romlik (2, 23, 39). A vezető halálokok között gyakoriság szempontjából a szív és vérkeringési rendszer betegségei után a daganatos betegségek állnak (I. táblázat):

Vezető halálokok Magyarországon

I. táblázat

	1900	1950	1960	1970	1980
Szív- és vérkeringési betegségek	8,0%	28,5%	44,3%	49,9%	49,6%
Daganatos betegségek	3,7%	12,3%	17,1%	18,8%	20,9%
Egyéb betegségek és állapotok	88,3%	59,2%	38,6%	31,3%	29,5%

Bár a betegek mindig a legkorszerűbb, a legjobbnak vélt, „speciális” gyógyellátásban szeretnének részesülni, mégis világszerte növekszik az igény a „házi orvos” iránt, akivel gondjaikat megbeszélhetik. E jogos igény kielégítésében — különösen vidéki helyőrségekben — a katonai orvosok is sikeresen működnek közre. Sokszor ők azok, akik felkészültségüktől, lelkiismeretüktől függően a hozzájuk fordulókat a megelőzés, a korai diagnózis és az eredményes kezelés helyes (vagy netán helytelen) útjára indítják.

Az elméleti és klinikai onkológia, a daganatmegelőzés, a diagnosztika és terápia elveinek megértése bizonyos általános alapismeretek nélkül nem lehetséges. Bár ezek a kérdések meglehetősen távol állnak a honvédorvosok feladataitól, úgy véljük, mégsem érdektelen előttük vázlatosan ismertetni, hol tart ma az onkológia.

Hazánkban évente mintegy 36 000 rákmegettedést diagnosztizálnak. 1985-ben 28 893 ember halt meg rosszindulatú daganat következtében (II. táblázat).

II. táblázat

Daganatos halálozás Magyarországon, 1985

Hörgő, tüdő	5836	20,2%
Colorectalis	3856	13,3%
Gyomor	3129	10,8%
Máj, epeút	2063	7,1%
Női emlő	1999	6,9%
Hasnyálmirigy	1260	4,4%
Dűlmirigy	1233	4,3%
Méh	1013	3,5%
Leukaemia	866	3,0%
Ajak, szájúreg, garat	854	2,9%
Összes egyéb lokalizáció	6784	23,6%

Táblázatunkból látható, hogy a daganatos halálozás több mint 3/4 részéért a név szerint felsorolt 10 tumorlokalizáció a felelős. Egyes daganatok mortalitása az évek során jelentősen megváltozott. A tüdőráké például az elmúlt 30 év alatt férfiaknál 261%-kal, nőknél 11,7%-kal, a colorectalis rákoké 158%, illetve 84%-kal emelkedett. Ugyanakkor a méhnyakrák halálozása 45%-kal, a gyomorráké 37%-kal csökkent.

A rák-halálozás csökkentésére a következő lehetőségeink vannak: 1. daganatkutatás, 2. karcinogén hatások kiküszöbölése, 3. a betegség felkutatása lehetőleg még praeblastomás vagy korai, tünetmentes stádiumban, 4. optimális diagnosztika és terápia.

DAGANATKUTATÁS

A daganatok exogén és endogén okokból az érett szövetekben is jelen levő, nagy proliferációs és differenciálódó képességgel rendelkező *őssejtekből* származnak, többnyire ezen sejtek egyetlen *klónjából* erednek (1).

Mai tudásunk szerint a daganatok keletkezése kétfázisú folyamat. Az első fázisban (*initiatio*) a *karcinogén* a sejt valamely fontos molekulájához, többnyire a DNS-hez kötődik, abban mutációt hoz létre. Az ilyen módon transzformált sejt, mint „alvó” vagy „represszált” daganatsejt morfológiai elváltozást még nem mutat. A második lépésben ezek a sejtek valamilyen hatásra (*promotio*) szaporodásnak indulnak. Egyes karcinogén faktorok mind iniciátor, mind promotor képességekkel is rendelkeznek (1, 4).

A rosszindulatú daganatok több mint 80%-a külső tényezők hatására alakul ki. A legjelentősebbek ilyen szempontból egyes kémiai anyagok. Állatkísérletekben több százra rúg a rákkeltőnek bizonyult vegyületek száma. Ezek közül mintegy 30 bizonyítottan embernél is karcinogén hatású.

A fizikai tényezők közül valamennyi ionizáló sugárzás rákkeltő hatású. Az ultraholya sugárzásnak szerepe van a bőrrákok és melanomák keletkezésében.

A hormonális egyensúly zavara vagy tartós külső hormonadagolás egyes daganatok kialakulását elősegítheti.

Az öröklődés szerepe emberi daganatok keletkezésében másodlagos jelentőségű. Ismeretes néhány dominánsan vagy recesszíve öröklődő daganat és rákmegelőző állapot. Valószínű, hogy egyes tisztán exogén tényezőknek tulajdonított daganat kialakulásában is szerepelnek örökletes faktorok (13).

Állatokon végzett megfigyelések alapján tudjuk, hogy egyes daganatokat vírusok okoznak. Jóval később sikerült bebizonyítani, hogy emberi daganatok keletkezésében is szerepük lehet. Mai tudásunk szerint a DNS tartalmú vírusok közül a humán papilloma vírus (HPV—6) méhnyakrákot okozhat, a régebben gyanúsított herpes vírusok karcinogén volta nem egészen igazolódott be. Az Epstein—Barr vírus Burkitt lymphomával és nazofaringeális rákokkal való összefüggése is bizonyított. A hepatitis B vírus hatására hepatocelluláris cc. keletkezhet.

RNS tartalmú emberi retrovírusok 8 évvel ezelőttig teljesen ismeretlenek voltak. Ma legalább 4 patogén fajtájukat ismerjük. A human T-cell leukaemia vírus 1 (HTLV—1) idős kori T sejtés leukaemiát és lymphomát, a HTLV—2 hairy-cell („szőrös sejt”) leukaemiát, a HTLV—3 (LAV) AIDS-t okoz. A kísérő Kaposi sc., B lymphomák, anogenitalis karcinomák nem erre a vírusfertőzésre, hanem az immunéltelenségre vezethetők vissza (42).

Az utóbbi évek nagy szenzációját jelenti a daganatkutatásban az onkogének megismerése. Ehhez a felfedezéshez a vírus karcinogenezis vizsgálatok vezettek. A daganatsejtek kromoszómáiban olyan nukleinsav szakaszokat találtak, amelyek megegyeztek a daganatkeltő vírus genomjának szekvenciájával. Később normális és tumorsejtekben is találtak hasonló szekvenciákat. Kiderült, hogy ilyen génszakaszok minden szervezet genomjában megtalálhatók, s életteni körülmények között a sejtek proliferációját és differenciálódását szabályozzák. Az embrionális élet után működésük leáll (represszált sejtek). Karcinogén hatásra e sejtek aktiválódnak és rosszindulatú daganat fejlődhet ki.

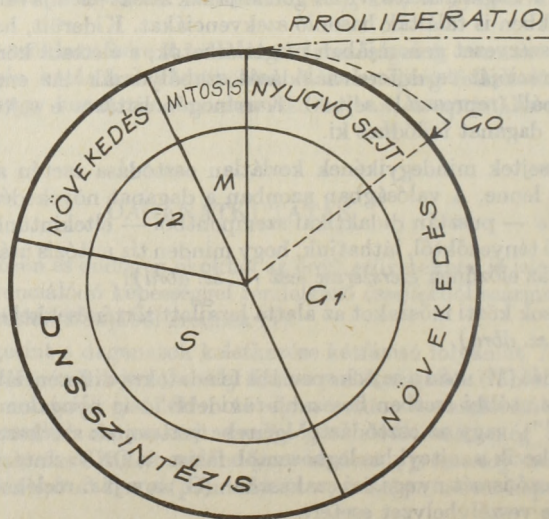
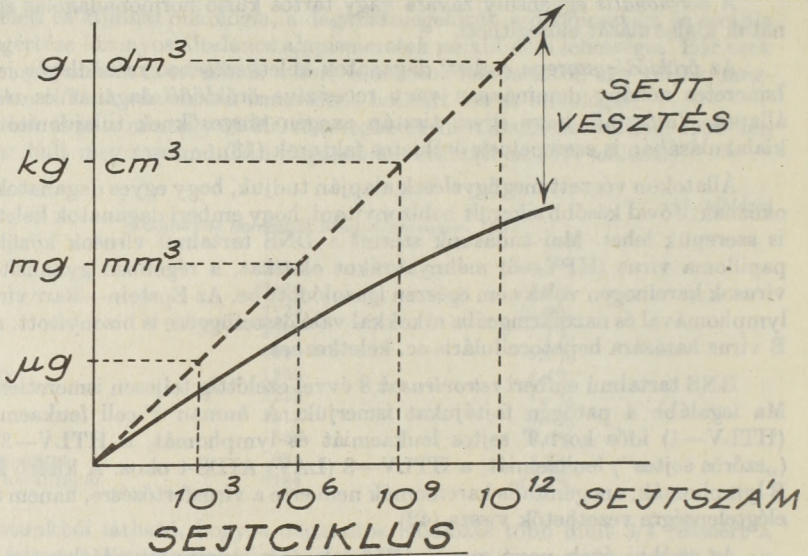
A tumorsejtek mindegyikének korlátlan osztódása esetén a rák proliferációja exponenciális lenne. A valóságban azonban a daganat növekedését számos tényező korlátozza. Ha — pusztán didaktikai szempontból — eltekintünk ezektől a növekedést korlátozó tényezőktől, láthatjuk, hogy minden tíz mitózis után (1, 33) a daganatsejtek száma az előzőnek ezerszerese lesz (1. sz. ábra)!

A mitózisok közti időszakot az alatta lezajlott történésekkel együtt *sejtciklusnak* nevezzük (2. sz. ábra).

Az osztódás (M) után a sejtek speciális feladatokra differenciálódnak vagy tovább osztódnak. Ez utóbbi esetben hosszabb-rövidebb ideig nyugalomba kerülhetnek (G_0 „dormant cell”), vagy az osztódástól igénybe vett sejtek szerkezete rendeződik (G_1). Ezután következik a sejtcyklus leghosszabb fázisa: a DNS szintézise, megkettőződése (S). A következő ismét nyugalmi szakaszban (G_2) a sejt tartalékokat képez az osztódáshoz, illetve veszélyhelyzet esetére.

A SEJTSZAPORODÁS DINAMIKÁJA

TUMOR
TÖMEG



A sejtciklus a normális és tumorsejteknel sok esetben azonos. Az egész ciklus időtartama osztódó sejtek esetében 1—2 nap. Az M, S, G₂ fázis különböző sejteknel nagyon hasonló, a G₁ fázis különböző sejteknel igen eltérő lehet. Egyes tumorsejteknel a G₀ fázis évekig tarthat (1, 3)!

A sejtciklus ismeretén, esetleg befolyásolásán alapul egyes terápiás eljárások sikere. A citosztatikumok egy részének hatása ciklustól függő. Vannak szerek, amelyek a nukleinsav szintézis gátlásával fejtik ki hatásukat (folsav-antagonisták, alkiláló szerek, egyes antibiotikumok). Mások a fehérjeszintézist akadályozzák. Így különböző támadáspontú szerek célszerű kombinálásával a tumorpusztító hatás fokozható (10, 17).

Az ionizáló sugarak effektusa G₂ és M fázisban sokkal erőteljesebb, mint a G₁ és S fázisban. Célszerű volna tehát a besugárzást akkorra időzíteni, amikor lehetőleg minden sejt a G₂ és M fázisban van. Erre némi lehetőség van is. (Pl. 5-fluorouracyllal S fázisban megállítható a sejtciklus. 5—6 óra múlva a sejtpopuláció nagy része egyszerűen kerül G₂—M fázisba, az ilyenkor alkalmazott sugárkezelés eredményesebb lesz.)

A rosszindulatú tumorok fejlődése az első transzformált sejtől a rákot megelőző állapoton (prae cc. vagy praeblastoma) és a lokalizált daganaton keresztül a disszeminációig hosszú, de kontinuos folyamat, amelynek kezdete pontosan meg sem határozható. Eközben a sejtek morfológiája, anyagcseréje fokozatosan megváltozik, atípusossá válik. A kóros sejtekből összeálló szövet szerkezete is egyre inkább eltér az eredetétől.

Az invázió megindulása után a daganat fejlődése felgyorsul. Rövidesen tumorsejtek válnak szabaddá és eleinte csak a közvetlen környezetükben tapadnak meg, létrehozván a *peritumorális metasztázist*. Később a nyirok és véráram útján távoli szervekbe jutnak. Kezdetben a szervezet képes ugyan eliminálni ezeket a sejteket, de előbb-utóbb a védekező mechanizmus elégtelenné válik, és kialakulnak a *távoli metasztázisok*. A rákos betegek többségében a halált nem az elsődleges tumor, hanem a metastasisok okozzák (24).

A tumorprogresszió fent vázolt menete bizonyos határon túl semmiféle ma ismert módszerrel nem állítható meg.

A betegség *prognózisát* a tumorsejtek differenciáltsága, sugár- és citosztatikum-érzékenysége mellett elsősorban a daganat stádiuma határozza meg. A különböző daganatok kiterjedése alapján többféle rendszert („staging system”) dolgoztak ki a rákok stádium-szerinti besorolására. Az egyes lokalizációkra érvényes régebbi osztályozások (*Steinthal*: emlőrák, *Dukes*: vastagbélrák stb.) helyett ma lehetőleg olyan beosztásokat használunk, amelyek több daganatféleségre is alkalmazhatók.

Ezek egyike az UICC (Unio Internationalis Contra Cancrum) által kidolgozott TNM séma. Eszerint a primer tumort T betűvel, a regionális nyirokcsomókat N (nodus), a távoli áttételeket M betűvel jelöljük. A daganat nagyságát, a metasztázisok hiányát vagy jelenlétét a betűk mellé írt szám-indexekkel fejezzük ki. Pl. T₁ N₀ M₀ = kis kiterjedésű tumor regionális és távoli áttét nélkül, vagy T₃ N₂ M₁ = nagy kiterjedésű daganat nyirokcsomó és távoli áttéttel (40).

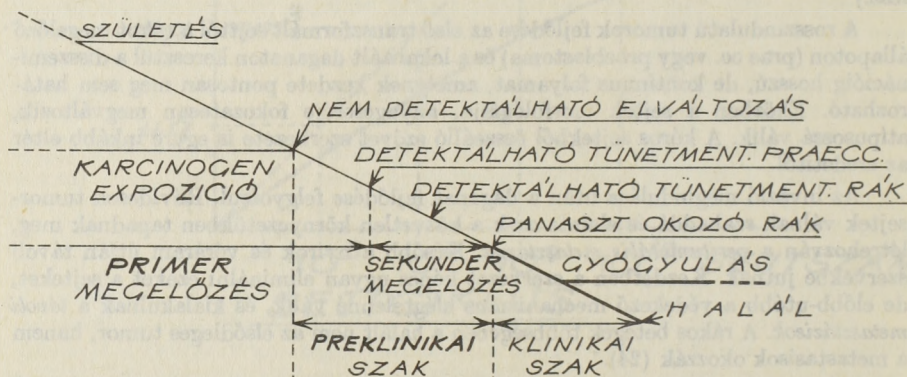
A másik rendszer az AJC (American Joint Committee) által ajánlott stádium-beosztás. Ez is a primer tumor kiterjedését, környezetéhez való viszonyát, a környéki nyirokcsomók és távoli áttétek hiányát vagy meglétét veszi figyelembe. Ezek szerint az *I. stádiumú* tumor a kiindulási szervre lokalizálódik. A beteg csaknem biztosan meggyógyítható. *II. st.* a szerven túl a közvetlen környezetre és /vagy a regionális nyirokcsomókra terjed, a beteg valószínűleg meggyógyul. *III. st.* a környezetet mé-

lyen infiltrálja, destruálja és/vagy érinti a környéki nyirokcsomókat is. A betegnek csekély az esélye a gyógyulásra. *IV. st.* a primer tumor kiterjedésétől függetlenül bármely távoli metasztázis jelenléte. A beteg nagy valószínűséggel menthetlen (4).

A tumor-fejlődés kronológiájának megfelelően logikus e sor elejére az intraepiteliális vagy „in situ” karcinómákat helyezni, mint „0” stádiumot. Ezt a kategóriát sokan vitatják, és nemzetközi megegyezés szerint a gyógyulási statisztikákba nem is számítják be.

A korai stádiumban felfedezett rák tehát jól gyógyítható. Sajnos azonban a legtöbb beteg már későn jelentkezik, egyszerűen azért, mert a korai rák többnyire tünetmentes.

3. sz. ábránkon egy képzeletbeli rákos beteg életútját mutatjuk be azzal a céllal, hogy lássuk: a betegség nem a tünetekkel kezdődik. A tennivalókat is sokkal előbb kell megkezdeni, ha a lakosság rákos halálozását csökkenteni akarjuk. A továbbiakban ennek a logikának sorrendjében tárgyaljuk az onkológia feladatait, lehetőségeit és eredményeit.



MEGELŐZÉS

Elsődleges rákprofilaxis a karcinogen hatások kiküszöbölését jelenti (18, 29).

Az előbbieken láttuk, hogy a rosszindulatú daganatok 80—90%-át a környezetből a szervezetbe kerülő fizikai, kémiai és biológiai ágensek okozzák. Ezek megszüntetése jelentené az igazi megelőzést.

Férfiaknál a daganatos halálozásnak 76,9%-a, nőknél 67,9%-a olyan tumorokra esik, amelyeknek keletkezésében az emberi tevékenységnek, szokásoknak meghatározó szerepe van. Ezek a tüdő, száj és garat-üreg, nyelőcső, gyomor, vastagbél, máj és epeutak, pancreas, gége, húgyhólyag, méhnyak és emlőrákok. Primer megelőzéssel tehát ezek elvben likvidálhatók. Becslés szerint a ma ismert kórok kiküszöbölésével és a már ma is rendelkezésünkre álló eljárásokkal az emberi rákok 60—65%-a elkerülhető volna.

A betegségek — köztük a rák — megelőzése ma már nemcsak a medicina gondja, hanem az egész társadalomé. Megoldása elsősorban a nevelésügy, ipar, környezetvédelem és csak másodsorban az egészségügy feladata (43).

Másodlagos megelőzés alatt a betegség felkutatását és meggyógyítását értjük praeblastomás vagy korai, tünetmentes stádiumban. E célt szolgálják a szűrővizsgálatok.

A szűrés elve egyszerű dolog. Megvalósítása, a megfelelő módszer kiválasztása és értékelése nagyon is összetett. Tömeges szűrést csak olyan betegségek irányában érdemes folytatni, amelyek gyakoriak, az élettartamot vagy a munkaképességet jelentősen befolyásolják. A sikeres szűrőprogramhoz elengedhetetlen a megbízható, olcsó, tömegesen alkalmazható módszer. Végül biztosítani kell a kiemelt betegek további kivizsgálását és végleges ellátását. Mindezen feltételek bármelyikének hiányában elindított kampány csak csalódáshoz és a módszer lejárataához vezethet (20).

Mai ismereteink, a hazai és nemzetközi tapasztalatok alapján vegyük sorra az ajánlható onkológiai szűrővizsgálatokat.

A rákellenes küzdelem terén a leglátványosabb eredményeket a *méhnyakrák* szűrésében érték el az ún. „cervix program”-mal. Segítségével növekedett a kiszűrt esetek száma, javult a stádium-megoszlás, ezzel együtt a gyógyulás esélye. A „0” st. méhnyakráknál közel 100%, az I. st.-ban 90% gyógyulás várható, a II. st.-ban már csak 55%, a III. st.-ban 20%, a IV. st.-ban 0—5%. A szűrővizsgálatok elterjedésének köszönhető, hogy 20 év alatt a méhnyakrák mortalitása a halálzási statisztikában a második helyről a nyolcadikra esett vissza. A kezelésem megtakarított összeg többszörösen meghaladja a cervix program költségeit (6).

Emlőráknál a korai felfedezést célzó módszerek közül szűrésre csak a fizikális vizsgálat és a mammográfia alkalmas. A termográfia, ultrahang-vizsgálat stb. csak kiegészítő diagnosztikus eszközök. Annak ellenére, hogy a mammográfia a még nem tapintható elváltozások kimutatására is alkalmas, anyagi, személyi és sugárhigiéniés okokból elsőlépcsős szűrésre nem jöhet szóba. Csak a gyanús vagy magas kockázatu nők vizsgálatára kell fenntartanunk (27).

A fizikális vizsgálatot (az emlő tapintását) végezheti orvos vagy más, erre *kiképzett* személy, akár maga a beteg is („önvizsgálat”). Ez utóbbi módszer egyszerű, ártalmatlan és nem kerül semmibe. Segítségével éppen úgy javítható a korai, kedvezőbb prognózisú esetek aránya, mint az orvosi fizikális vizsgálattal. Minden más, jelenleg alkalmazható módszernél több nőt képes segíteni abban, hogy daganatát időben felfedezzék (32).

A *bőrrák* szűrése minden orvosi vizsgálat során elvégezhető. A gyanús elváltozások könnyen felismerhetők. Érdemes erre gondot fordítani még akkor is, ha a bőrrák — a melanoma kivételével — a daganatos halálzásban alig játszik szerepet (1985-ben 222 ember halt meg melanoma következtében Magyarországon).

A *szájüreg* (ajak, nyelv, arc, garat) szűrővizsgálata fogászati és gégeészeti tevékenység során kötelező, de elvégezhető minden más orvosi vizsgálat kapcsán is. Így könnyen kiemelhetők a gyanús esetek.

Rektális vizsgálat a dűlmirigyrák detektálására célszerű. Ugyanakkor felfedezhető a végbél ujjal elérhető daganatai is. Jelenleg kolorektális rákok és polipok korai felfedezésének szinte szuverén eszköze a rejtett vérzés kimutatása. Vér a székletben — legyen az látható vagy rejtett — részletes tisztázást igényel (41)! A vastagbélrákos betegek jelenlegi 40%-os 5 éves túlélésével szemben a szűrésen kiemeltknél 85—90%-os 5 éves túlélés várható.

Az *ernyőfényképezés* a tuberkulózis felszámolásában jelentős eredményeket hozott. Szerepe a bronchus-cc. korai felfedezésében vitatott, még a kiegészítő köpetcitológiai vizsgálatokkal együtt is. A segítségével felfedezett tünetmentes „kis rákok” biológiai értelemben már nem koraiak. Bár ezeknél a betegeknél a műtéti esélyek jobbakként, mint a tünetekkel jelentkezőknél, hosszú távon a tüdőrák mortalitása alig javult (16, 31).

DIAGNOSZTIKA

A tumordiagnosztika a daganat észleléséből (detektálás) és szövettani verifikálásból áll.

A hagyományos orvosi vizsgáló eljárásokkal a nagy tömegű daganatok könnyen diagnosztizálhatók. Ebből azonban a betegnek már nem sok haszna van. Szerencsés esetekben azonban felszínesen elhelyezkedő tumoroknál a megtekintés és a tapintás is korai kórisméhez vezet, csak oda kell figyelni az apró jelekre.

Kép-alkotó eljárások közé tartoznak a hagyományos röntgenvizsgálatok, amelyek segítségével kontrasztanyag igénybevételével vagy anélkül szerzünk információkat egyes daganatok helyéről, kiterjedéséről. Ezeknek a klasszikus radiológiai módszereknek továbbfejlesztését jelentik a kettős kontrasztvizsgálatok, angiográfiák, amelyeknek éppen a daganatos betegségek kórismezésében van nagy jelentősége.

Teljesen új utat jelent a radiológiában a *komputer-tomográfia* (CT). Segítségével a mélyen fekvő szervekben ülő elváltozásokról kapunk adatokat a test különböző haránt-metszeteinek számítógéppel elemzett röntgenvizsgálata alapján.

Mágneses magrezonancia alkalmazásával nagyon jól ábrázolhatók a parenchimás szervek, csontok stb. Gyakran részletesebb felvilágosítást nyújt a tumor szerkezetéről, kiterjedéséről, vérellátásáról, mint a Rtg és CT együtt. Előnye az ionizáló sugárzás hiánya, hátránya költséges és időigényes volta (22, 35).

Szcintigráfia: radioaktív izotópok felhalmozódása („meleg” pontok) vagy éppen kimaradása („hideg” göbök) bizonyos területeken jelzik a tumor helyét és kiterjedését. Új lehetőséggel kecsegtet e téren a monoklonális antitestekkel célba juttatott izotópok felhasználása.

Ultrahang diagnosztika (szonográfia): nagy frekvenciájú hanghullámok visszaverődésén alapul, segítségével láthatóvá tehetőek mélyen fekvő szöveti struktúrák: ciszták vagy szolid tumorok is. Jelentősége elsősorban a vese, a máj, a hasnyálmirigy, a petefészek daganatok diagnosztikájában van (19).

A testüregek *endoszkópos* vizsgálata a múlt századba nyúlik vissza. A kezdetben használt merev csövek azonban sok kellemetlenséget jelentettek a betegnek. Az áttekinthető felszín is nagyon korlátozott volt. Ezért alkalmazásuk ma már csak néhány területre: végbél, hólyag, nyelőcső vizsgálatára korlátozódik. Forradalmi újítást jelentett a *száloptikás* endoszkóp bevezetése. Ezek a kb. 20 mikron átmérőjű párhuzamos üvegszálakból álló hajlítható eszközök alkalmasak a megvilágító fény és a kép továbbítására. Lehetővé teszik az addig nem látható területek megtekintését, sőt ezenkívül az eszközön át citológiai vagy biopsziás anyag nyerését és kisebb polipok eltávolítását is. A száloptikás endoszkópok alkalmasak a nyelőcső, gyomor, duodenum, vastagbél vizsgálatára.

A mikroelektronika miniatűr televíziós kameraként működő chipeket fejlesztett ki, amelyek felhasználásával megkonstruálták a *video-endoszkópokat*. Ezeknek segítségével jó minőségű képet nyerhetünk különböző testüregekből (8).

A *citológiai diagnosztika* megteremtése *Papanicolaou* nevéhez fűződik. Eredetileg a hüvely-hámsejtek vizsgálatát a női genitálék funkcionális állapotának nyomonkövetésére végezte. Eközben figyelt fel kóros sejttípusokra, amelyekről később kiderült, hogy daganatból származnak. Rövidesen a funkcionális diagnosztikánál nagyobb jelentőségre tett szert, s ma a rákdetektálás leghatékonyabb módszere (9).

Kezdetben csak a hámmal fedett felszínekről leváló sejteket vizsgálták („exfoliatív” citológia), később a parenchimás szervekből, bőr alatti csomókból punkcióva nyert anyag vizsgálatát is kidolgozták („aspirációs” citológia). Az exfoliatív citológiát mindenekelőtt a méhnyakrák, hólyag-, gyomor-, tüdőrák detektálására alkal-

mazzuk. Az aspirációs citológia fő területe az emlő, pajzsmirigy, nyálmirigyek, dűlmirigy, máj, vese, tüdő, csontdaganatok diagnosztikája(7).

A citológiai vizsgálat nem teszi nélkülözhetővé a hisztológiai vizsgálatot. Terápiás döntés alapjául csak akkor fogadható el, ha eredménye a klinikai képpel összhangban van, s nincs mód arra, hogy az adott szervből biopsziás anyagot nyerjünk.

A hematológiában használatos perifériás vér, csontvelő és nyirokcsomó aspirátumok vizsgálata is alapjában a citológia körébe tartozik.

Laboratóriumi tumordiagnosztika. A világszerte folyó erőfeszítések ellenére ma sem rendelkezünk olyan megbízható laboratóriumi eljárással, mely alkalmas volna a rák korai kimutatására. Mégis számos laboratóriumi vizsgálat van segítségünkre a rák diagnosztikájában.

Tumor-markerek megjelölés alatt, széles értelemben a daganat által termelt olyan anyagokat értünk, amelyek emelkedett szintje a szérumban vagy más testnedvekben tumor jelenlétére utal. Olyan rákspecifikus anyagot azonban, ami biztosan jelzi a daganat fennállását, egyelőre nem ismerünk. Így a markereket más diagnosztikus eszközökkel együttesen kell alkalmazni (10, 15, 26, 37).

Az elsőként felfedezett marker a vizelettel kiválasztódó *Bence—Jones*-protein volt, a plasmocytoma sejtek által szintetizált kóros globulin rövid láncának felel meg.

Mínél éretlenebb sejtekből áll a tumor, annál inkább emlékeztetnek termékei az *embrionális* szövetekére. Számos tumorban sikerült felfedezni ilyen magzati antigéneket. A CEA (carcino-embriónális antigén) kolorektális, emlő, tüdő, hasnyálmirigy-rákok és egyes felső légúti daganatok mellett mutatható ki. Az AFP (alfa-foetoprotein) magas szérumszintje nem terhes embernél primer májrákra vagy germinális eredetű petefészek-, illetve heredaganatra utal.

Néhány fontosabb tumor markert az előbb említettek kivül még felsorolunk: CA 19—9, CA 125 (hasnyálmirigy, vastagbél, petefészek, tüdő), HCG (trophoblast tumorok), béta-2 mikroglobulin (Hodkin és non H. lymphomák és CLL), savanyú foszfatase (dűlmirigy-rák).

Sajnos ma még egyetlen marker sem alkalmas szűrővizsgálat céljára. Kimutatásuk azonban fontos segédeszköz a daganatok diagnosztikájában, de méginkább a terápia eredményeinek, a betegség lefolyásának nyomonkövetésében. Éppen ezért egyszerű meghatározásuk önmagában nem elégséges. A változások fontos klinikai és prognosztikai információt adnak: műtét utáni gyors szintesökkenés arra utal, hogy a sebészi kezelés eredményes volt, a tumort egészen eltávolították. Ha a szint nem csökken a normálisra, azt jelenti, hogy a tumor eltávolítása nem volt teljes. Súlyos vagy gyógyszeres kezelés alatt kezdetben a marker titere fluktuál vagy éppen emelkedhet is, ha azonban a kezelés hatásos, fokozatosan csökken. Tünetmentessé vált betegnél a marker szérumszintjének emelkedése kiújulásra vagy távoli metasztázisra utal, gyakran hónapokkal a klinikai tünetek megjelenése előtt (4. sz. ábra).

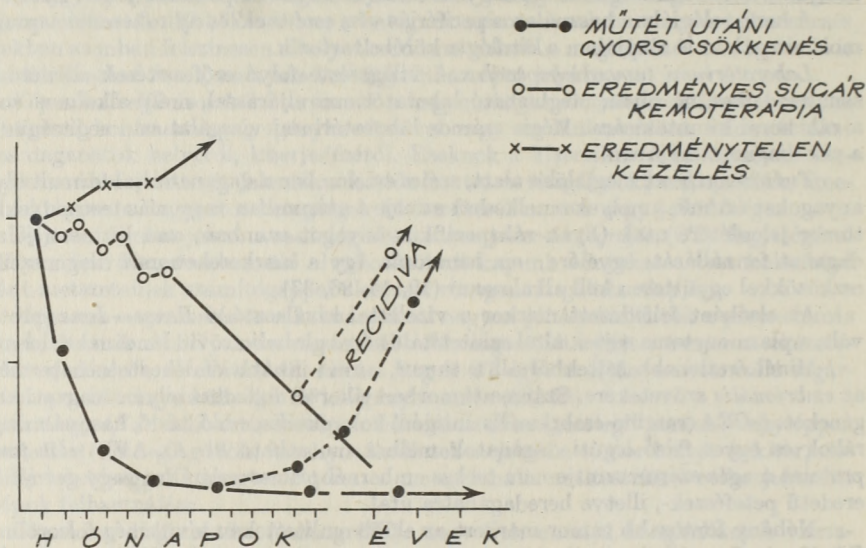
A székletben kimutatható rejtett vérzés a vastagbél praeblastomáinak és daganatainak korai kiszűrésére alkalmas.

Familiáris vastagbél polipózisnál az ornithin decarboxylase enzim kimutatása a családtagok körében jelzi a veszélyeztetett genotípus hordozókat.

A fenti módszerek ugyan még nem a mindennapi gyakorlat eszközei, de mutatják a kutatások irányát és a fejlődés perspektíváit.

Egyes tumorok, mint pl. az emlő, dűlmirigy és az endometrium rákjai kifejezett hormondependenciát mutatnak. Ez a függőség azonban nem egyformán érvényesül minden betegnél. A tumorsejtek oestrogen, progestagen, illetve androgen *hormon-receptorainak* meghatározásával nagy biztonsággal előre megmondható, melyik tu-

A MARKER TITERÉNEK VÁLTOZÁSAI



mornál várhatunk a hormon- vagy antihormon-kezeléstől eredményt (lásd még hormonterápia, 10, 28).

A monoklonális antitesteket diagnosztikus célból a tumorspecifikus sejtagéntigének felismerésére használjuk. Segítségükkel tipizálhatók egyes leukaemiák, lymphomák, sőt szolid tumorok is (14).

TUMORTERÁPIA

Jelenleg a daganat-gyógyításnak 5 formája jön számításba: 1. műtéti-, 2. sugaras-, 3. kemo-, 4. immuno-, 5. hormonterápia.

A gyógyítás menetét a daganat lokalizációja, biológiai karaktere és stádiuma alapján az ún. onkoterápiás tervben határozzuk meg. Ez lényegében valamennyi kezelési lehetőség számbavételét, önálló vagy együttes, célszerű sorrendben való alkalmazását foglalja magában. Megalkotásában éppen ezért több szakma képviselői vesznek részt, de „a középpontban nem a szakma, hanem a beteg áll, akit együttesen kívánunk meggyógyítani” (Eckhardt, 4).

A daganatok kezelésében az esetek 3/4 részében a műtéti beavatkozásoknak még ma is döntő szerep jut. A sebészi technika fejlődése adta lehetőségekkel élve kezdetben mind kiterjedtebb műtétekkel igyekeztek a daganatos betegek gyógyulási esélyeit javítani. Rövidesen kiderült azonban, hogy a radikalitás fokozása nem oldja meg a metasztázisok kérdését. Éppen ezért az utóbbi időben visszatérés tapasztalható a heroikus műtétekről az ésszerű radikalitásra. Ebben olyan megfontolások is szere-

pet játszottak, hogy nem az élet minden áron való meghosszabbítása, hanem a hátralevő élet minősége is fontos. Így a funkciót megtartó vagy azt helyreállító módszerek kerülnek előtérbe (4, 38).

Teljesen új eljárások is meghonosodtak a sebészetben. Az egyik a lézer, amit kis kiterjedésű bőr-, gége-, szájüregi, vulva-, vagina-, hólyagdaganatok, papillomák, portio dysplasiák ellátására alkalmaznak. Előnye a csekély vérzés, a jobb sebgyógyulás, a kevesebb sebfertőzés és mindenekfelett az, hogy a vér és nyirokereket nyomban koagulálja, így a műtéti tumorszóródást megakadályozza. Ma már hazánkban is gyártanak orvosi célra használható CO₂-lézert.

A *kryochirurgia* az alacsony hőmérséklet (fagyasztás) felhasználásán alapul. Kis kiterjedésű bőrtumorok, portio elváltozások terápiás, végbél- és prostatadaganatok palliatív kezelésére használják.

Érdekes, bár nem nagyon elterjedt — talán nem is elég eredményes — módja a sebészi és gyógyszeres kezelés összekapcsolásának a perfúziós és embolizációs terápia.

A *sugárterápia* terén is fontos változások történtek. A klasszikus röntgencső szinte teljesen kiszorult a daganatok kuratív kezeléséből. Helyette kedvezőbb fizikai és biológiai tulajdonságokkal rendelkező sugárforrásokat vezettek be. Távoli besugárzásra („teleterápia”) ma már úgyszólván kizárólag kobaltágyúk által szolgáltatott kemény gamma sugarakat, vagy körkörös és lineáris gyorsítókkal előállított elektron-, ultrafeszültségű röntgen-, neutron-, proton-, pionsugarakat alkalmaznak, amelyek lehetővé teszik bármilyen daganat optimális dózissal és kellő pontossággal történő irradiációját (17).

Közele besugárzás („brachiterápia”) céljára a rádium mellett számos mesterséges radioaktív izotóp kerül felhasználásra, amelyekkel tüzelést, üregi vagy moulage kezelést végeznek.

A fejlődés másik útját jelzik a *besugárzás-tervezés* új módszerei. A pontos *daganat-lokalizáció* CT és más eszközök segítségével, a *céltérfogat*, a *rizikóterületek* kijelölése, a számítógépes *dozimetria*, a dózis, sugárminőség, frakcionálás és besugárzási technika precíz meghatározása. Mindezek lehetővé teszik a sugárkezelés legfőbb hibáinak: az aluldozírásnak és a túldozírásnak az elkerülését. Az előbbi recidívához, az utóbbi szövetelhaláshoz vezet (17, 35).

Új módszernek számít a *sugárérzékenység fokozása* hipertermia, hiperbárikus O₂ és a tumorsejtek ciklusának gyógyszeres szinkronizálása segítségével.

Egyre eredményesebben alkalmazzák a sugárkezelést más módszerekkel *kombinálva* a komplex terápia keretében olyan területeken is, ahol régebben nem volt létfontosságú.

A *daganatok kemoterápiájának* egyre nagyobb szerep jut a több gócu, disszeminált vagy egyéb okból inoperábilis tumoroknál, amelyeknél a műtéti és sugárkezeléstől önmagában legfeljebb palliatív eredmény várható (4, 10).

20 évvel ezelőtt pl. a leukaemia rejtélyes és biztosan halálos betegség volt, keveset tudtunk az okáról, és semmit sem tudtunk tenni ellene. Ma már egyre több ember él tovább e betegséggel teljes remissióban normális életet.

A daganatgátló szerek kutatása és előállítása világszerte rohamosan fejlődik. A magyar kutatók ebben jelentős szerepet játszanak (11, 12). Az új szerek tömege a klinikust a bőség zava elé állítja. Nagy beteganyagon tett megfigyelések alapján bizonyos valószínűséggel meghatározható, hogy milyen gyógyszertől várható eredmény. Az egyes betegre vonatkozó előtejelzés azonban bizonytalan. A baktériumok antibiotikum-érzékenységi vizsgálataihoz hasonló „onkobiogramok”-kal a legtöbb esetben csak az mondható meg, melyik szer hatástalan. A hatásos gyógyszer kiválasztása bizonytalanabb (30).

A nehézségek ellenére a régebbi és új szerek és kombinációik már ma is figyelemre méltó eredményeket hoztak. Vannak olyan daganatok (gyermek ALL, Hodgkin és nem Hodgkin lymphomák, seminoma, chorioc., Wilms-tumor, Burkitt lymphoma), amelyeknél *tisztán gyógyszeres kezeléssel* teljes gyógyulás érhető el.

Sebézi vagy sugaras kezeléssel kombinált kemoterápiától hosszú remisszió, esetleg teljes gyógyulás várható petefészek-, emlő-, méhtest-, dűlmirigy-rák, ALL, myeloma, neuroblastoma esetén. Átmeneti regresszió és javuló túlélés remélhető fejnyaki tumorok, emésztőcsatorna rákjai, melanoma, kis sejttes tüdőrák, csont- és lágyszövet-sarcomák citosztatikus kezelésétől.

Egyes daganatok (hypernephroma, pajzsmirigy-, nyelőcső-, hasnyálmirigy-, hólyag-, hepatocelluláris karcinómák, tüdő-laphámrák) jelenlegi gyógyszereinkkel szemben rezisztensek. Remélhető azonban, hogy újabb citosztatikumokkal vagy kombinációikkal ezek is befolyásolhatók lesznek, s a többi daganatok gyógyulási eredményei is javulni fognak (10, 11).

A *daganatok hormonkezelésének* alapját az a régi megfigyelés szolgáltatta, hogy az emlőrák metasztázisai oophorectomia után visszafejlődhetnek. A jelenséget, amit hormon-dependenciának nevezünk, később más daganatokkal kapcsolatban is észlelték. Ezen az alapon kezdték el disszeminált emlő- és dűlmirigy-rákos betegek testileg, lelkileg megviselő hormon-ablátív, kasztrációs kezelését. Kiderült, hogy a keringésbe jutó hormonok biológiai hatását a célsejtek receptoraihoz való kötődésük minősége és mennyisége határozza meg (28). Ezen az alapon sikerrel kísérelték meg a tumor-növekedést fokozó hormonális hatásokat a kasztrációnál kíméletesebb módon befolyásolni, illetve felfüggeszteni. Egyik mód a „paradox” hormon-kezelés, emlőráknál androgén, dűlmirigy-ráknál oestrogen adagolásával. Mindkettő kellemetlen mellékhatásokkal: nőknél virilizációval, férfiaknál gynecomastiával, a libido és a potencia csökkenésével jár.

Másik lehetőség olyan szerek alkalmazása, amelyeknek kémiai szerkezete hasonlít a hormonéhoz. Így a receptorokhoz kötődnek, s megakadályozzák a nem kívánt hormonhatást. Jó példa erre a Tamoxifen (Zitazonium) alkalmazása előrehaladott emlőráknál.

Újabb eljárás a hypophysis luteinizáló és folliculus stimuláló hormonok szekréciójának gátlása a luteinizáló hormon releasing hormon (LH—RH) agonistákkal. Ilyen szer a *Buserelin*, ami disszeminált dűlmirigy-rákosok több mint 80%-nál, metasztázisú emlőráknál az esetek felében remissziót eredményez (25).

Helyi kiterjedése vagy a beteg általános állapota miatt inoperábilis endometrium cc. esetén jó palliatív hatás várható nagy dózisú progestagentől (Medroxiprogesteron).

Érdekes lehetőség citosztatikus szereknek hormonokhoz kapcsolása, amelyek a szert a receptort tartalmazó sejtekhez szállítják. Ilyenek pl. az oestrogenhez vagy Prednisonhoz kapcsolt mustár-származékok (Estracyt, Prednimustrin) a dűlmirigy-rák, illetve malignus lymphomák kezelésére (10).

Hasonló reményt keltő próbálkozás *monoklonális* antitestek felhasználása citosztatikus anyagok célba juttatására (14).

Bár a daganatok önmagukkal szemben protektív immunitást nem keltenek, mégis vannak adatok, amelyek bizonyítják, hogy a szervezetnek van saját védekező képessége a tumorok ellen, s ez megfelelő eljárásokkal fokozható. Ezen alapul a *daganatok immunoterápiája*.

A tumorsejtek elleni aktív és passzív immunizáló eljárások nem váltak be. Az immunrendszer aspecifikus stimulálása BCG, Corine bacterium parvulum, Pertussis vakcina, Thymosin, Levamisol, Interferonok, transzferfaktorok segítségével ma is folyó és egyes tumorok esetében sikeres eljárások. Pl. BCG vakcina helyi alkal-

mazása melanómánál vagy felületes hólyagtumoroknál, interferonok leukaemiáknál, lymphomáknál (11, 33, 34, 36).

A nagy áttörés azonban egyelőre még várat magára. A tumorok specifikus antigénjei (ha ilyenek egyáltalán vannak) ellen termelt *monoklonális antitestek* sokat ígérő módszert jelenthetnek (14).

Az előzőekben felsorolt sebészi, sugaras, kemoterápiás gyógymódok szakintézetek feladatát képezik. Az *adjuváns kezelések* területén azonban az alapellátás orvosainak, a „házi orvosoknak” is hálás feladatok jutnak, mégpedig nemcsak a végstádiumban levő betegek körül. Az adjuváns kezelés alatt mindazokat a kiegészítő gyógymódokat értjük, amelyeknek segítségével az aktív tumorterápiát kiegészítjük, hogy ilyen módon a betegek általános állapotát javítsuk, a daganat vagy a kezelések okozta panaszokat csökkentsük (10).

Maga a daganatos betegség is, de az ellene végzett sugár- és kemoterápia méginkább csökkenti a szervezet ellenállóképességét. Nem meglepő tehát, hogy a daganatos betegek egyharmada fertőzés következtében hal meg. A fertőzések leküzdésére az antibakteriális és antimikotikus szerek széles skálája áll rendelkezésünkre.

A megfelelő kalória, fehérje és vitamin bevitelének biztosítása mellett az *anabolikus hormonok* javítják a beteg fizikai és lelki állapotát, védekezőképességét a tumorról és a fertőzésekkel szemben. Úgy tűnik, hogy ez utóbbiak fokozzák egyes citosztatikumok hatását is. Az anabolikumok androgén hatása miatt azonban dűlmirigyrák esetén adásuk ellenjavallt!

Kiemelten kell foglalkoznunk a *fájdalomcsillapítás* kérdésével, mivel a tapasztalatok szerint az esetek nagy részében ez nem megfelelő (5).

Enyhébb fájdalmak esetén kielégítőek a minor analgetikumok vagy a nem szteroid gyulladásgátló szerek. Ha ezekre a beteg már nem reagál, opiátokkal kombinálhatók (codein, aethylmorphin, Hydrocodin, Oxycodon). Az erős, krónikus fájdalmak csillapítására ma is az egyik legfontosabb szer a *morfin*. Az általános nézettel szemben nemcsak parenterálisan, hanem szájon át, rektálisan, sőt buccalisan is adható. Sajnos ilyen alkalmazását a nálunk forgalomban levő készítmények alig teszik lehetővé, pedig célszerű az analgetikumokat nem parenterálisan adagolni. A cachexiás betegeknel az injekció beadása gyakran nehezen oldható meg.

Peridurálisan bevezetett kanülön át adagolt kis dózísú morfínnal (napi 6—8 mg) kitűnő analgészia érhető el. Az egyébként alig befolyásolható krónikus fájdalmak csillapításának ez a leghálásabb módszere (21).

Az opiátok mellett szintetikus kábító-analgetikumok (Depridol, Dipidolor) is számításba jönnek. A Dolargan rövid hatása és mellékhatásai miatt kevésbé ajánlható. A kábítószerekhez való hozzászokástól vagy a mellékhatásoktól való félelem nem korlátozhatja a megfelelő fájdalomcsillapítást!

A teljesség kedvéért megemlítjük még a helyi érzéstelenítőkkel vagy neuroolitikus szerekkel végzett idegblokádot és a fájdalomvezetési megszakítását célzó idegsebészeti beavatkozásokat (4).

A kízó, inproductív idült köhögésben a szokásos antituszív szerek (Baltix, Codein, Hydrocodin) mellett szóba jöhet Lidocain inhalálása.

A betegek szorongását, depresszióját szedatívumokkal thymolepticumokkal (Seduxen, Pipolphen, Hibernál, Melipramin, Haloperidol) oldhatjuk. Gondoljunk alvászavarai csökkentésére is.

A felsorolt gyógyszerek és módszerek megfelelő alkalmazásával sokat segíthetünk az előrehaladott daganatos betegek testi és lelki szenvedésein. Ezekkel legalább egyenértékű a kezelő orvos és ápoló személyzet emberséges és lelkiismeretes munkája.

IRODALOM

1. Balázs A.: Daganatbiológia. Gondolat. Bp., 1984.
2. Balló R.: Orv. Hetil. 1986, 127, 1459.
3. Berényi E., Szegedi J.: Orv. Hetil. 1984, 125, 2473.
4. Besznák I. (szerk.) A daganatok sebészete. Medicina. Bp., 1986.
5. Beubler E.: Der praktischer Arzt. 1983, 37, 173.
6. Bodó N. és mtsai.: Orvosképzés, 1982, 57, 266.
7. Bodó N., Döbrössy L. (szerk.) A daganatok aspirációs citodiagnosztikája. Medicina. Bp., 1985.
8. Classen M. (szerk. közl.) Dtsch. med. Wschr. 1985, 110, 567.
9. Döbrössy L.: A daganatok citológiai diagnosztikája. Bp., 1976.
10. Eckhardt S.: Orv. Hetil. 1979, 120, 67.
11. Eckhardt S.: Magy. Onkol. 1982, 26, 149.
12. Farkas E.: Rosszindulatú daganatok gyógyszeres kezelése. Medicina. Bp., 1984.
13. Gachályi B., Vas Á., Hajós P.: Orv. Hetil. 1984, 125, 75.
14. Gergely J.: Orv. Hetil. 1983, 123, 2331.
15. Götcze P. és mtsai.: Orv. Hetil. 1986, 127, 2123.
16. Grant I. W. B.: Brit Med. J. 1982, 284, 1209.
17. Gyenes Gy., Németh Gy.: Sugárterápia. Medicina Bp., 1986.
18. Hals M.: Dtsch. med. Wschr. 1980, 105, 1369.
19. Harkányi Z., Török I.: Echographia. Medicina. Bp. 1983.
20. Hutás I.: Orv. Hetil. 1975, 116, 1516.
21. Károvi J.: Orv. Hetil. 1986, 127, 63.
22. Kelly W. M. és mtsai.: Electromedica. 1985, 53, 68.
23. Klínger A., Józán P.: Halandósági vizsgálatok. KSH Bp., 1986.
24. Kopper L., Lapis K.: A daganatok áttétképzése. Medicina. Bp., 1985.
25. Labrie F., Dupont A., Bélanger A.: Prostate, 1983, 4, 579.
26. Lamerz R.: Münch. med. Wschr. 1985, 127, 185.
27. Lengyel L. és mtsai.: Orv. Hetil. 1983, 124, 1497.
28. Leövey A., Bakó Gy., Nagy E.: Orv. Hetil. 1985, 126, 49.
29. Lundberg G. D., Knoll E.: JAMA. 1986, 255, 1051.
30. Maitern J., Wayss K., Volm M.: Dtsch. med. Wschr. 1982, 107, 1683.
31. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet 1983. évi statisztikai adatai, Budapest, 1984.
32. Oszvát I.: Magy. Onkol. 1985, 29, 170.
33. Petrányi Gy.: Orv. hetil. 1982, 123, 131.
34. Samodai L. és mtsai.: Orv. Hetil. 1986, 127, 2441.
35. Shuman W. P. és mtsai.: Radiology. 1985, 156, 143.
36. Sikora K., Smedly H.: Brit. Med. J. 1983, 286, 739.
37. Simader H.: Prakt. Arzt. 1982, 36, 460.
38. Staffen A.: Chirurg. 1985, 56, 436.
39. Statisztikai Évkönyv 1985. KSH Bp., 1986.
40. TNM Classification of Malignant Tumours, U. I. C. C. III. Ed. Geneva. 1982.
41. Újszászy L. és mtsai.: Orv. Hetil. 1983, 124, 3115.
42. Váczi L.: Orvosképzés. 1983, 58, 427.
43. Villard N.: WHO Chronicle. 1983, 37, 86.

I. Oszvát M.D.:

PREVENTION AND TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

Unsatisfactory health state of the population in our contry and unfavourable changes in the mortality, especially in the cancer mortality, are alarming problems in ourd ays. In order to reduce cancer mortality, the following means are available: cancer research, elimination of cancerogenic effects, early diagnosis (screening) and optimal treatment. The author outlines problems of cancerogenesis and prevention, reports on new possibilities of diagnosis and treatment without enterig into description of the different forms of cancerous tumors

И. Ожват:

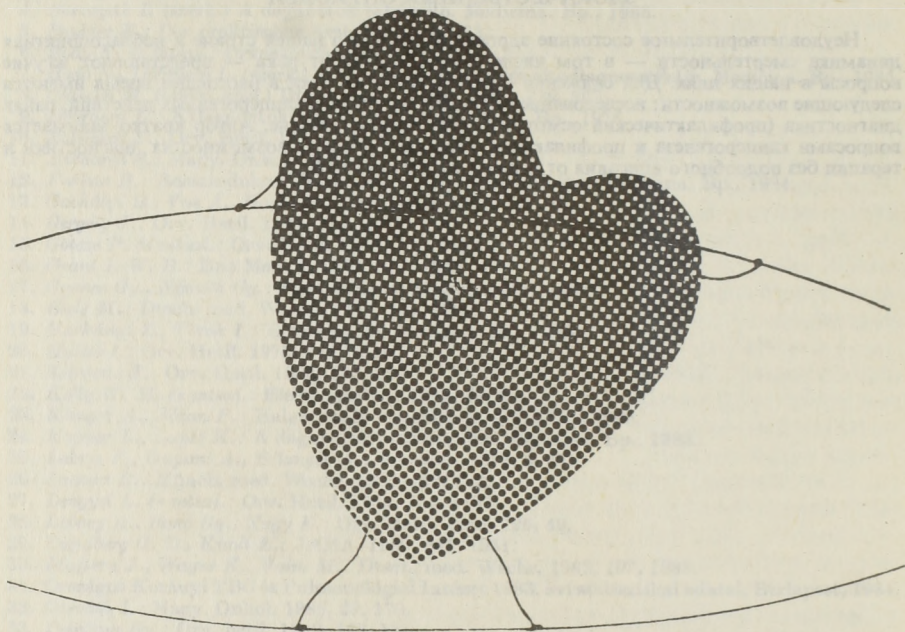
ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Неудовлетворительное состояние здоровья населения в нашей стране и неблагоприятная динамика смертности — в том числе смертности от рака — представляют жгучие вопросы в наших днях. Для снижения смертности от рака в настоящее время имеются следующие возможности: исследование опухолей, устранение канцерогенных действий, ранняя диагностика (профилактический осмотр) и оптимальное лечение. Автор кратко занимается вопросами канцерогенеза и профилактики, сообщает о новых возможностях диагностики и терапии без подробного описания отдельных видов опухолей.



TABLIETTA

TOBANUM®



Viszonylag tartós hatású, nem kardioszelektív béta-adrenerg receptorblokkoló, a farmakológiai és a klinikai vizsgálatokban a propranololnál 3-10-szer hatékonyabb. Egy tablettá 5 mg cloranololum hydrochloricumot tartalmaz.

JAVALLATOK

- Hipertónia esetén önmagában vagy szaluretikummal,
- angina pectoris,
- különböző szívritmuszavarok,
- esszenciális keringési hyperkinesis,
- hypertrophias obstruktív cardiomyopathia,
- hyperthyreosisban (adjuváns kezelésként).

Abszolút ellenjavallata a digitálisszal és diuretikummal nem kompenzálható keringési elégtelenség, beteg sinuscsomó szindróma, másod- és harmadfokú atrioventricularis block, metabolikus acidózis, asthma bronchiale, ill. egyéb eredetű súlyos obstruktív légzési elégtelenség, bradycardia. Elegendő tapasztalat hiányában terhéseknek való adása nem javallt. Relatív ellenjavallata még claudicatio intermittens és Raynaud-szindróma.

ADAGOLÁSA

Kezdő adagja felnőtteknek naponta 2-3 × ½ tabl.

A betegség súlyosságától függően adagja másod-harmadnaponta emelhető a kívánt hatás eléréséig. Átlagos napi adagja 10-20 mg, maximálisan 45 mg. A mellékhatások közül a leggyakoribb a bradycardia, keringési elégtelenség, obstruktív légzészavar, claudicatiós panaszok fokozódása, az adag csökkentésével megszüntethető. A nausea, diarrhoea, álmatlanság a kúraszerű adagolása során spontán megszűnhet.

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

Kombinációs kezelés során az együtt adott egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel egymás hatását erősítik.

Fokozott óvatossággal adható

- catecholamin depletiót okozó gyógyszerekkel és adrenerg neuronbénítókkel
- inzulinnal és orális antidiabetikummal.

FIGYELMEZTETÉS

Tartós Tobanum-kezelés elhagyása csak fokozatosan, orvosi ellenőrzés mellett történhet.

Labilis és inzulinigénylő diabetesben, a vércukorszint időnkénti ellenőrzése szükséges és az antidiabetikum-adagot adott esetben újra be kell állítani.

KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR

Budapest

TOBANUM[®]

TABLETTA



O. L.