Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belklinika

Atherosclerosis obliterans nagy dosisú, tartós nicotinsav kezelése

Szegedi Gy. dr., Leövey A. dr. és Petrányi Gyula dr.

Az utóbbi években az atherosclerosis aetiologiájában mindinkább előtérbe került a lipoidanyagcsere zavara. *Ignatowsky* (1) és *Anitschkow* (2) vizsgálatai óta ismeretes, hogy a zsír és zsírszerű anyagok (lipoidok, cholesterin) adása után a növényevő állatokban az érrendszer atheromatosisa fejlődik ki, mely az emberi arteriosclerosishoz hasonlít. A későbbi megfigyelések igazolták, hogy lipoid anyagoknak az érrendszere gyakorolt káros hatása az emberi arteriosclerosis kifejlődésében nagy szerepet játszik. A lipoid anyagforgalom zavarán belül elsősorban a cholesterin szint emelkedésének tulajdonítható jelentőség, mellette a phospholipoidok csökkenése, a beta-lipoproteinek felszaporodása, ill. az alfa-beta-lipoprotein arány megváltoztatása, valamint az essentialis zsírsavak hiánya okozhatja az atherosclerosis kifejlődését.

Az atheromás érelváltozások pathomechanizmusának ilyen irányú magyarázata természetesen a therapiás próbálkozásokban is erősen érezteti hatását. Előtérbe került a kóros lipoid anyagcserét befolyásoló gyógyszerek alkalmazása. A heparin, a thyreoidea készítmények, az oestrogenek, a triparanol, a sitosterol mellett ma már igen nagy irodalma van az acid. nicotinicum nagy dosisú alkalmazásának. Ezt *Altschul* (3) állatkísérletei alapján először *Parson* (4) alkalmazta huzamosabb ideig emberen. Azóta sokan beszámoltak e készítmény antiatherogén hatásáról.

Klinikánkon hosszabb ideje kísérjük figyelemmel a nagy dosisú acid. nicotinicum cholesterin-szint csökkentő, ill. antiatherogen tulajdonságát. A cholesterin-szint csökkenésének megállapításán túl azt vizsgáltuk, hogy kifejlődött atherosclerotikus elváltozások esetén is érhető-e el így therapiás hatás, keringésjavulás. Eddig 14 arteriosclerosisos endarteritis obliteransban szenvedő betegen alkalmaztunk tartós, nagy dosisú NIS kezelést. Azért választottuk a sclerotikus érelváltozás ezen formáját, mert úgy véltük, hogy a nicotinsav antiatherogen hatását talán ezen tudjuk klinikailag is legobjektívebben lemérni.

Vizsgálati anyag és módszer

Valamennyi betegünk férfi volt. Átlagos életkor: 55 év. Egy beteg anamnesisében szívinfarctus szerepelt, 1 cukorbeteg és 6 betegnek volt magasvérnyomása. A *Fontaine* (5) beosztást véve alapul, a 14 atherosclerosis obliteransos betegünk közül 10 a II-es, 3 a III-as és 1 a IV-es csoportba tartozott gyógykezelés előtt. Az ac. nicotinicum tabl. 0,05 g hatóanyagot tartalmaz. Betegeinknél a gyógyszer iránti tolerantiától függően fokozatosan (3×1, 3×2, 3×4, 3×10, 3×15 tbl. stb.) emeltük fel a napi dosist. A gyógyszert étkezés közben vagy után vetettük be. Betegeinket a kezelés alatt havonta ellenőriztük, figyelemmel kísérve a se.-cholesterin-szint alakulását, az oscillatiós értékeket, a claudicatiós távolság változását, a melléktüneteket, s különös tekintettel voltunk a májfunctiós próbák esetleges változására. Vizsgált betegeink száma több, mint az itt közölteké, mert értékelésben csupán azon betegeket vettük figyelembe, akik *legalább* 3 hónapig, vagy ennél huzamosabb ideig szedték az acid. nicotinicumot napi 1,5—2,5 g-os (!) dosisban. Tekintettel arra, hogy ez napi 30-nál több tabletta, a Chinoin-gyár kérésünkre félgrammos tablettákat állított elő. Az előállításért és a minta díjmentes átengedéséért a Chinoin Orvostudományi Osztályának ezúton mondunk köszönetet. Az emelkedő adagolásra azért van szükség, mert a szervezet bizonyos mértékig „megszokja" a gyógyszert és az értágító (bőrkipirulást és forróságot, bizsergést előidéző) hatása is csökken. A betegek átlag 4—5 hónapig szedték a gyógyszert.

Eredmények

Eredményeinket röviden az *I. táblázat* foglalja össze. A kezelt 14 beteg közül 13 esetben a klinikai állapot javulását tapasztaltuk, oscillatiós értékeik emelkedtek. *Fontaine* beosztása alapján két III-as és egy IV-es kategóriába sorolt betegünk az alkalmazott therapiára a II-es kategóriába, míg négy II-es csoportba tartozó az I-es csoportba került (claudicatiója megszűnt). A többi II-es kategóriába sorolt betegünk claudicatiós távolságának határozott növekedését észleltük. Csupán egy állapota nem javult, háromhónapos kezelés után sem. E beteg se.-cholesterin értéke sem mutatott értékelhető csökkenést.

A se.-cholesterin-szint alakulását az *1. sz. ábrán* tüntettük fel. A se.-cholesterin meghatározását *S. Pearson* és mtsai (6) által közölt paratoluolsulfosavas metodikával végeztük. Betegeink kezelés előtti se.-cholesterin értéke átlagban 272 mg% volt. A görbék lefutásából látható, hogy egyhónapos gyógyszerszedés után már kifejezett csökkenés következik be. E csökkenés legtöbbször tovább tart és két hónap után a se.-cholesterin 200 mg% körüli normális értéket ér el, s a kezelés további ideje alatt ezen érték körül ingadozik.

1. táblázat

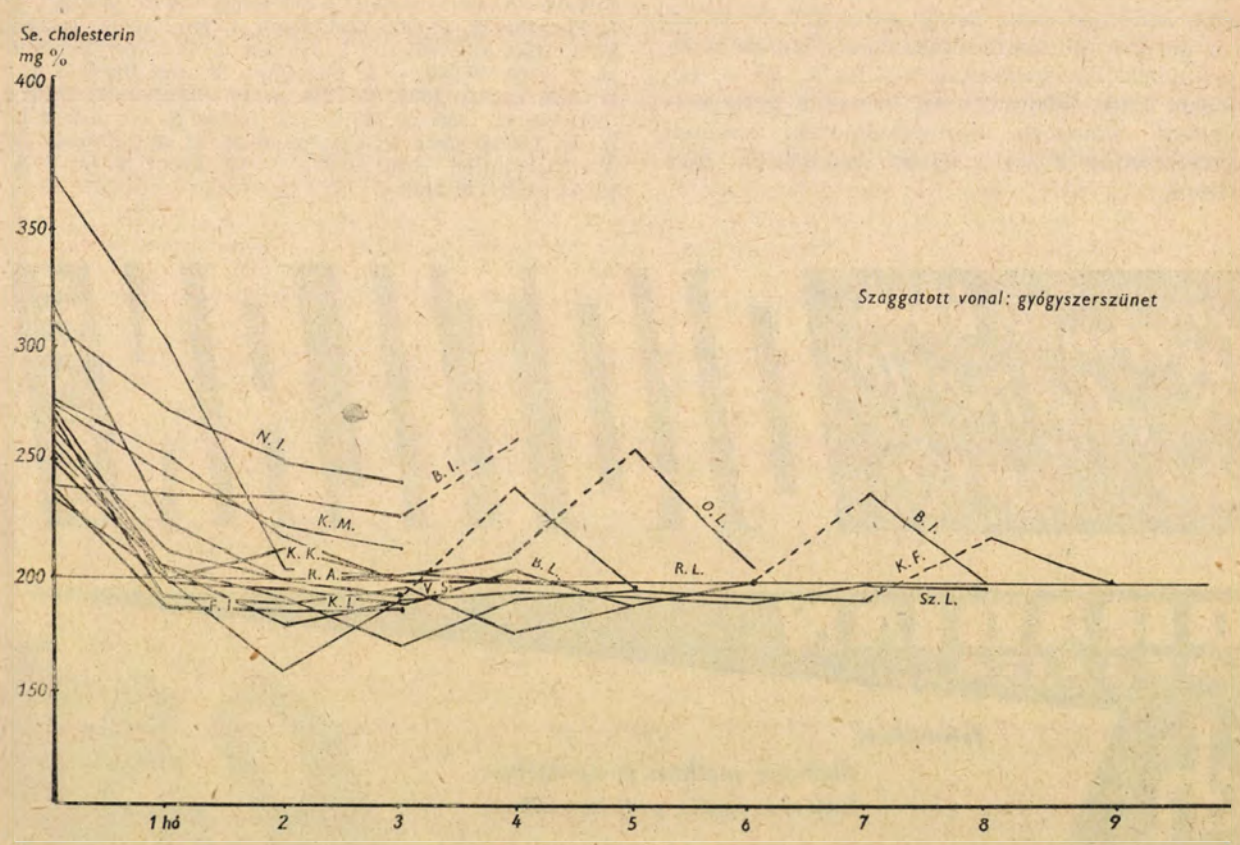
	Név	Kor. év	Napi dosis gr	Kezelés időtartama hó	Oscillatio	Claud. táv. kezelés		Fontaine stad. kezelés		Mellékhatás
						előtt	után	előtt	után	
1	O. L.	67	1,5	6	+	100 m	1000 m	II	II	Kipirulás Viszketés
2	R. L.	48	2	6	+	30	2000	II	II	Kipirulás Étvágytalanság
3	B. J.	60	2,5	8	+	100	c. m.	II	I	Kipirulás
4	Sz. L.	45	2	8	+	10	1000		II	Kipirulás
5	K. F.	42	2	9	+	200	c. m.	II	I	Kipirulás
6	V. S.	39	1,5	4	+	15	2000	IV	II	Kipirulás
7	K. K.	65	1,5	3	+	30	2000	III	II	Kipirulás Viszketés
8	B. L.	50	1,5	5	+	500	c. m.	II	I	Kipirulás Viszketés
9	B. I.	58	2	3	—	15	20	III	III	Kipirulás Viszketés
10	N. I.	50	1,5	3	+	100	2000	II	II	Kipirulás Viszketés
11	K. M.	69	1,5	3	+	200	1000	II	II	Kipirulás
12	F. I.	58	2,5	5	+	150	c. m.	II	I	Kipirulás Potentia csökkenés
13	R. A.	63	1,5	3	+	150	1000	II	II	Kipirulás Viszketés
14	K. L.	58	1,5	3	+	200	2000	II	II	Kipirulás

+ javulás. *k*
— változatlan.
c. m. claudicatio mentes.

A háromhónapos kezelés után 210 mg% volt az átlag, vagyis 62 mg% csökkenés következett be, mely az irodalmi adatokkal nagyjából megegyezik (7, 8) és a kiindulási értékekhez képest kb. 23%-os csökkenést jelent. A már jelzett egy esetben nem észleltünk se.-cholesterin-szint csökkenést.

Négy esetben egyhónapos szünetet iktattunk be, mely idő alatt gyógyszert a betegek nem kaptak. Mind a négy esetben a se.-cholesterin-szint emelkedett, ismételt kezelésre azonban újra csökkent.

Valamennyi betegünknél a kezelés első két—



1. ábra

három hetében változó intezitású kipirulás jelentkezett, hat esetben erős pruritus kíséretében. Általában két—háromhetes gyógyszerszedés után a kipirulás és viszketés megszűnt, vagy csak jóval ritkábban jelentkezett. A gastro-intestinális tractus irritatiójának mérséklése végett étkezés közben vagy után adtuk a gyógyszert. Egy esetben háromhetes gyógyszerszedés után erős gyomorfájdalom és hasmenés miatt a gyógyszer szedését abba kellett hagyni. Két betegünk anamnesisében fekély szerepelt, ezeknek a nicotinsavat alkáliával együtt adtuk s így gyomorpanasz nem jelentkezett. Két betegünknél háromhónapos gyógyszerszedés után potentia csökkenés következett be, amely a gyógyszer kihagyását követően egy hónap múlva megszűnt. A huzamosabb idő óta kezelt 20 betegünk között 2 diabetes mellitusos is van. Ezeknél a nagy dosisú nicotinsav hatására a szénhidrát anyagcsere romlását nem tapasztaltuk. Étvágytalanság egy esetben jelentkezett, ezért, de egyébként sem tartjuk valószínűnek *Friedman* és *Byers* azon feltételezését, hogy nagy dosisú nicotinsav a serumcholesterin-szintet csökkentő hatását elsősorban az anorexián keresztül érné el (9).

Parson, Berge (10, 11) és mtsai felhívták a figyelmet a kezelés alatt esetlegesen kifejlődő májkárosodásra, mely a gyógyszerkihagyás után megszűnik. *Rivin* (12) egy familiáris hypercholesterinaemiás és xanthomatosisos betegén 14 hónapos therapia után ikterus fejlődött ki. Ő a sárgaság okául intrahepaticus cholestasist tételezett fel. Az általunk kezelt 14 atherosclerosis obliterans és 6 egyéb atherosclerosis beteg közül kettőn észleltük a serum glutamin-oxalecetsav-transaminase, ill. peptonase emelkedését a kezelés 3., ill. 4. hónapjában. Ezen laboratóriumi leletek a gyógyszer kihagyását követően normalizálódtak, ismételt gyógyszerszedés közben újabb emelkedést nem észleltünk.

Eddigi megfigyeléseink alapján tehát a nagy dosisú és tartós nicotinsav-therapiától az atherosclerosis obliterans kezelésében biztató eredményeket láttunk. Természetesen e therapia sikerességének és a javulás tartósságának további leméréséhez nagyobb beteganyagra, további megfigyelésekre, valamint mélyrehatóbb pharmacologiai vizsgálatokra van szükség.

Véleményünk szerint a therapia megfelelő körültekintéssel és rendszeres ellenőrzéssel történő alkalmazását a jelentkező (átmeneti vagy tartósabb) mellékhatások csak ritkán kontraindikálják. Minthogy azonban erős hatású szer tartós és nagy dosisú adásáról van szó, ismételten hangsúlyozni kívánjuk a fokozott körültekintés és rendszeres ellenőrzés jelentőségét.

Összefoglalás: A szerzők az arteriosclerosisos obliterans tartós nagy *(grammos)* dosisú nicotinsav kezeléséről számolnak be. A serum-cholesterin érték csökkenése mellett az alsó végtag keringésének objektíve mérhető javulását tapasztalták.

IRODALOM. 1. *Ignatowski A.:* Katz L. N. és Stamler J. után. Experimental atherosclerosis. 1953. Springfield, Illinois, USA. — 2. *Anitschkow N.:* Katz L. N. és Stamler J. után. Experimental atherosclerosis. 1953. Springfield, Illinois, USA. — 3. *Altschul R.:* Ztschr. Kreislaufforsch. 1956. 45:573. — 4. *Parsons W. B. Jr., Achor R. W. P., Berge K. G., McKenzie B. F.* and *Barker N. W.:* Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1956. 31:391. — 5. *Fontaine:* Helmut Enger után: Therapie der Gegenwart, 1961. 12:601. — 6. *Pearson S., Stern S., Gavack T. Mc.:* Anal. Chemistry, 1953. 5:813. — 7. *Parsons W. B. Jr.* and *Flinn J. H.:* Arch. Intern. Med. 1959. 103:783. — 8. *Hunter J. D.:* New Zealand M. J. 1960. 59:280. — 9. *Friedman M.* and *Byers S. O.:* J. Clin. Invest. 1959. 38:1328. — 10. *Parsons W. B. Jr.:* Circulation, 1959. 20:747. — 11. *Berge K. G., Achor R. W. P., Christensen N. G., Power M. H.* and *Barker N. W.:* Circulation, 1959. 20:671. — 12. *Rivin A. U.:* J. A. M. A. 1959. 170:2088.

Gyermekeknek obstipatio esetén
DIOTILAN
TABLETTA

ORADIAN
TABLETTA
felnőttkori
diabetes mellitus terápiájában
hatásos oralis antidiabetikum