

Dr. Hersényi László

Nem szteroid gyulladáscsökkentők ritkább felső és alsó tápcsatornai mellékhatásai

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) által okozott gyomor- és nyombélkárosodások jól ismertek. Nem eléggé közismert azonban, hogy az NSAID készítmények a tápcsatorna bármely szakaszát képesek károsítani. A nyelőcsőben oesophagitist, erosiókat, fekélyeket és szűkületet is előidézhetnek. A vékonybélben is erosiókat-fekélyeket okozhatnak, de enteropathia és vékonybél strictura is kialakulhat. A vastagbél szintjén az NSAID készítmények nem specifikus colitist okozhatnak, de súlyosbíthatják a már fennálló diverticulitist és a meglévő gyulladásos bélbetegségeket is (colitis ulcerosa, Morbus Crohn). Vastagbél fekélyek, perforáció, stenosis kialakulásával is számolni kell.

Bevezető

A nem szteroid gyulladáscsökkentőknek (NSAID) jelentős szerepe van a betegek életminőségének javításában. Ebből adódik, hogy világszerte az egyik legelterjedtebb gyógyszer-csoportnak számít, pl. az USA-ban a 65 évnél idősebb populáció 10%-a állandó NSAID fogyasztó, de Magyarország is az élen jár az egy főre jutó NSAID fogyasztás tekintetében.

A kedvező klinikai hatásai mellett az NSAID-ok alkalmazása a betegeknek komoly kockázatot is jelenthet. Az NSAID szedés során a betegek 1/4-ében gyomor-bélrendszeri mellékhatások lépnek fel, az esetek jelentős, közel 40%-ában erosiók vagy fekélyek alakulnak ki, továbbá 4-5-szörösére nő a fekélyekből származó vérzések, perforációk kockázata is.

Az NSAID készítmények által okozott jól ismert gyomor-nyombélkárosodásokról az utóbbi időben számos, magyar nyelvű összefoglaló közlemény is megjelent^{1, 2, 3}.

Az NSAID asszociált gyomor-nyombél eltérésekről nemrég e folyóirat hasábjain is kiváló cikket olvashattunk. Ebben a dolgozatban Szalóki dr. röviden összefoglalta az

NSAID-ok által okozott gyomor-nyombél szövődmények lehetséges pathomechanizmusát, a gastroduodenalis szövődmények rizikó tényezőit és a lehetséges kezelési stratégiákat⁴.

A mindennapi gyakorlatban azonban nem eléggé közismert, hogy az NSAID készítmények nemcsak a gyomor-nyombél területén, hanem a tápcsatorna egyéb területein is súlyos morfológiai eltéréseket, akár életet veszélyeztető szövődményeket okozhatnak.

Az alábbiakban, a teljesség igénye nélkül, ezekről a kevésbé ismert szövődményekről lesz szó.

NSAID és a nyelőcső

Egyes állatkísérletes eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy az NSAID-ok kis adagban kedvezően befolyásolhatják a nyelőcső működését, és így akár védő hatásuk is lehet az oesophagitis kialakulásával szemben. A gyakorlatban azonban az NSAID-ok a szokásos gyulladáscsökkentő adagban ártalmasak a nyelőcsőre, így alkalmazásuk során különböző fokú nyelőcső károsodással lehet számolni. Ha a gyógyszerbevitel helytelenül történik (a beteg kevés folyadékkal vagy fekvő helyzetben veszi be a gyógyszert), ún. NSAID okozta „pill” oesophagitis léphet fel. Idős emberekben, akiknek az anamnézisében nem szerepelt korábban gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD), NSAID szedés mellett frissen jelentkező refluxos tünetek esetén gondolni kell a pill oesophagitis lehetőségére.

Endoszkópos vizsgálatok arra utalnak, hogy NSAID szedés mellett a betegek több mint 20%-ában oesophagitis alakul ki⁵.

Barrett oesophagusos betegek csoportjában NSAID szedés mellett gyakoribbak lehetnek a nyelőcső fekélyek. További endoszkópos vizsgálatok azt is igazolták, hogy az NSAID és aszpirin szedés mellett jóval gyakoribb a nyelőcső strictura előfordulása⁶.

Az NSAID-ok csökkenthetik a nyelőcső nyálkahártya védekező mechanizmusait: károsítják a nyák barriert, csökkentik a bikarbonát szekréciót,

közvetlenül is toxikus hatásuk lehet a nyálkahártya epithél-sejtjeire, rontják a microcirkulációt.

A kezelés alapját az NSAID alkalmazásának felfüggesztése, valamint hatékony savszekréciógátló és/vagy prokinetikus szerek alkalmazása jelenti, amelyek révén csökkenteni lehet a nyelőcső nyálkahártyájának a gyomortartalommal és különösen a sósavval történő érintkezését.

A nyelőcsővel kapcsolatban összefoglalásként elmondható, hogy az egyes állatmodellekben alkalmazott NSAID adagok jóval kisebbek, mint az emberben használt gyulladáscsökkentő dózisok, ezért nem elképzelhetetlen, hogy a közeljövőben kis adagban, különösen egyéb hatékony savszekréció gátló kezeléssel társítva, az NSAID-ok akár hasznosak is lehetnek az oesophagitis kezelésében. Jelenleg azonban a rendelkezésre álló NSAID-ok, amelyeknek a tápcsatorna egyéb szakaszaira kifejtett toxikus hatásai jól ismertek, nem illeszthetők be a GERD betegek kezelési algoritmusába. Elképzelhető azonban, hogy a szelektív COX-2 inhibitorok és a fájdalomcsillapító- gyulladásgátló gyógyszerek új osztályát képező COXIB-ok alkalmazása a jövőben a fenti stratégiákat megváltoztathatja, és így a toxicitás kockázata nélkül, az oesophagitisben igazolt prosztaglandin E₂ (PGE₂) felszabadítás circulus vitiosusának blokkolása terápiásan akár kedvező is lehet. A nyelőcsövet illetően a COX-2 expressziójáról és a COX-2 inhibitorok hatásáról jelenleg még keveset tudunk, de bizonyosan fontos kutatási területet fognak képezni az elkövetkezőkben⁷.

NSAID és a vékonybél

A gyomor-nyombél területével ellentétben, a vékonybél az endoszkópos és egyéb képalkotó technikák számára nehezen hozzáférhető, így részben ezzel magyarázható, hogy viszonylag kevesebbet tudunk az NSAID-ok által okozott vékonybél eltérésekről.

Az NSAID asszociált vékonybél eltérések klinikai következményei az intestinális vér-és fehérjevesztés, a malabszorpció és a fokozott bél

Dr. Hersényi László
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46

permeabilitás. A fentiek mellett nő a bélperforációk gyakorisága, occult és masszív bélvérzések léphetnek fel és szűkületek is kialakulhatnak. Az NSAID által kiváltott vékonybél károsodás mechanizmusa kevésbé ismert, mint a gyomorban vagy a nyombélben. A prosztaglandin szintézis gátlása vélhetően nem játszik döntő szerepet. Felmerült az epének és az NSAID enterohepaticus körforgásának a károsító szerepe. Az egyéb lehetséges mechanizmusok közé tartozik az NSAID okozta epitheliális károsodás következtében fellépő baktériumfelfaporodás, valamint az NSAID adással indukálható NOSzintetáz működésének fokozódása, amely a baktériumok jelenlétében nitrogén-oxid (NO) okozta nyálkahártya károsodáshoz vezet⁸.

Az alábbiakban áttekintjük a legfontosabb NSAID asszociált vékonybél eltéréseket.

Szűkületek

A vékonybél szűkületek a hosszú távú NSAID szedés ritka de drámai szövődményei⁹.

A szűkületek rendszerint széles alapúak, gyakran nyálkahártya fekélyesedéssel járnak, de a legjellegzetesebb formájuk a membranosus szűkület. Jellegzetesek a többszörös, 2-3 mm vastagságú, tűhegynyi centrális lumennel rendelkező septumok. Ezeket a hártákat a szokványos radiológiai vizsgálat (enterographia) során csaknem lehetetlen felismerni, mert a szokásos hasztérképekhez hasonlóak, azonban a röntgen kontraszt vizsgálat során igazolható a részleges vagy a teljes elzáródás. Bár a szűkület igen ritka szövődmény, a gyakorlat számára az a legfontosabb, hogy a szűkület lehetőségével is számoljunk olyankor, amikor a hosszú távú NSAID-et szedő betegekben, egyéb egyértelmű kiváltó ok nélkül, subileus vagy ileus klinikai képe alakul ki.

Fekélyképződés és perforáció

1. táblázat.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) szövődményei a nyelőcsőben

- Oesophagitis
- Erosio
- Fekély
- Vérzés
- Szűkület

A perforációval kapcsolatos első adatok a gyermekgyógyászatból származnak. Az első tanulmányok, amelyek az NSAID-okat a vékonybél perforációval összefüggésbe hozták, a gyermekkori nyitott ductus arteriosus esetében alkalmazott nagy dózisú indomethacin kezelésekkel kapcsolatosak. Később egy különleges, kálium bikarbonátot tartalmazó, lassan felszabaduló indomethacin esetében számoltak be arról, hogy a gyógyszer izolált felnőttkori perforációt okoz, amely a készítmény visszavonásához is vezetett. Újabban azonban egyéb NSAID-ok valamint az aszpirin esetében is beszámoltak perforációról. Több szerző vékonybél fekélyképződésről számolt be, amely szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő NSAID szedéssel összefüggésben, mint anélkül¹⁰.

NSAID enteropathia

Az „NSAID enteropathia” magába foglalja a kisméretű vérzéssel és fehérjevesztéssel járó fokozott bél permeabilitás és gyulladásos eltérések együttesét¹¹.

A bél permeabilitásának meghatározása rendszerint a lumenális agresszív tényezőkkel szembeni barrier funkciók mérésével történik. Ma már elég sok adat szól amellett, hogy akár a rövid tartamú NSAID kezelés is jelentős bél permeabilitás fokozódást idéz elő, amely összehasonlítható a gyulladásos bélbetegségekben észlelt permeabilitás zavarral. Az NSAID-ok permeabilitásra kifejtett hatása megközelíti az aktív Crohn betegséget. Megállapították, hogy az NSAID szedés befejezését követően már néhány nap múlva helyreáll a permeabilitás.

A vékonybél endoszkópia kivitelezése nem könnyű, ezért a gyakorlatban a gyulladásos eltérések biopsziás igazolási lehetősége igen korlátozott. Leirisalo-Repo és mtsai azonban az NSAID kezelésben részesülő spondylarthropathiás betegek esetében rutinszerűen ileális biopsziát is végeztek. A szövettan a betegek meglepően nagy százalékában különböző fokú gyulladást igazolt¹².

Vérzés

Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az NSAID enteropathia masszív vagy occult vérzést okozhat. A jellegzetes klinikai kép során a negatív felső és alsó endoszkópia ellenére, a betegnek occult vérzése van.

2. táblázat

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) mellékhatásai a vékonybélben

- Fekély
- Perforáció
- Vérzés
- Szűkület
- Hasmenés
- Görcsös hasi fájdalom
- NSAID enteropathia
 - fokozott bél permeabilitás
 - nyálkahártya gyulladás
 - vér vesztés
 - fehérje vesztés

Ebben a szelektált betegcsoportban az enteroszkópia értékes diagnosztikus lehetőség, amelynek során jelentős arányban NSAID okozta vérzésforrás igazolható¹³.

Más módszerek is segíthetik a vérzésforrás felderítését. A jelzett vörösvértestet alkalmazó izotóp módszerek azt igazolták, hogy a gyulladásos eltérésekkel párhuzamosan, kis fokú vagy mérsékelt vérzés léphet fel.

Fehérjevesztés

A gyulladt nyálkahártyán keresztül jelentős fehérje juthat a bélumenbe. A bélben keresztüli fehérjevesztés egyike lehet annak a számos tényezőnek, amely az egyébként is súlyos betegekben jelentős albuminhiányhoz vezet.

Kezelés

Vélhetően az új, szelektív COX-2 gátlók kevésbé veszélyesek a vékonybélre, de egyelőre e téren még nem áll rendelkezésünkre elégséges klinikai adat. Elméletileg ígéretesek lehetnek az ún. NO-NSAID szerek is, mert az ezekből felszabaduló NO gátolja a neutrophil-sejtek működését, továbbá az oxigén szabad gyökök megkötése és a nyálkaválasztás serkentése révén megakadályozhatja a nyálkahártya károsodást.

Az NSAID okozta vékonybél bántalmakra nincs még egyértelműen elfogadott hatékony kezelés. Értelemszerűen a vékonybél perforáció, a szűkületek, a masszív vérzés sebészeti beavatkozást igényelnek. A kisebb fokú vérzéses léziók kezelése időnként endoszkópos hő- vagy laser technikával történik. Ha a klinikai képet az NSAID enteropathia, az

idült vér-és fehérjevesztés dominál, akkor az NSAID szedés lehetséges szerinti felfüggesztése szükséges. Eltérően az NSAID okozta gastroduodenopathiával, a misoprostol adása nem csökkenti a fehérjevesztést vagy az anaemiát. Érdekes módon a sulphasalazin csökkentheti az NSAID okozta bélkárosodást. Hasonlóképpen a metronidazol adása is mérsékelheti a gyulladásos aktivitást, a bél permeabilitást, csökkentheti a fehérje- és vérvesztéseket. A sulphasalazin és a metronidazol kezelések egyértelmű klinikai jelentőségének bizonyítására azonban további vizsgálatokra van szükség¹⁴.

NSAID és a vastagbél

Az utóbbi években derült fény arra, hogy az NSAID-ok colitist, vastagbél perforációt és szűkületeket idézhetnek elő, továbbá súlyosbíthatják a már meglévő vastagbél betegséget. A tünetek és a kóros eltérések a vastagbél előzetes állapotától függően változnak.

A klinikai képet a véres hasmenés uralja, amely idült vashiányos vérszegénységhez, fogyáshoz, fáradékonysághoz vezethet. A görcsös hasi fájdalom szűkület jelenlétére utalhat. A betegek anamnézisében a degeneratív ízületi betegségek miatti hónapok vagy évek óta történő NSAID kezelés szerepel¹⁵.

Beszámoltak azonban olyan colitistről is, amely heveny lumbális fájdalom miatti rövid, 3 hetes NSAID (diclofenac) kezelést követően alakult ki. Egyes esetekben az NSAID által okozott vastagbél eltérések tünetmentesek lehetnek és a diagnózisra csak véletlenszerűen, más célból, mint pl. a polypectomia utáni vagy a vastagbél carcinoma miatt végzett

resectio utáni colonoscopia során derül fény¹⁶.

Az NSAID által okozott colitishez kis mértékű vér és fehérje vesztes társulhat. A colonoscopia rendszerint a jobb colonfélben elhelyezkedő diaphragma-szerű szűkületeket, vagy colitis ulcerosát, Crohn betegséget utánozó kifejezett vagy enyhe diffúz gyulladást, eróziókat és ulcerációkat igazolhat.

Retrospektív vizsgálatokban igazolták, hogy a vastagbél perforáció kétszer gyakoribb az NSAID-ot szedő betegekben, mint az életkornak és nemnek megfelelő kontroll csoportban.

A biopsziás minták szövettani vizsgálata nem specifikus heveny colitist mutat.

Az NSAID-szedés abbahagyását követően, a tünetek néhány nap vagy hét után megszűnnek, amelyhez szövettani gyógyulás is társul.

Igen ritka esetekben, az NSAID-ok olyan specifikus colitisekért is felelősek lehetnek, mint amilyen az eosinophil colitis, a pseudomembranosus colitis vagy a collagen colitis.

Egyértelműen igazolódott, hogy az NSAID-ok súlyosbíthatják a már meglévő vastagbél eltéréseket, így pl. a vastagbél diverticulumok perforációját okozhatják. A colon diverticulosis szövődményei miatt kórházba került betegek között szignifikánsan nagyobb az NSAID szedők aránya, emellett az NSAID szedéshez a betegség súlyosabb formái társulnak¹⁷.

Bebizonyosodott, hogy colitis ulcerosában az NSAID-ok egyértelműen károsak, elsősorban a nyugalomban lévő betegség fellángolását okozzák. A relapsus akár már néhány napos NSAID szedés után következhet¹⁸.

Az NSAID okozta colitis patogenezise nem teljesen tisztázott. Eltérően, hogy helyi vagy szisztémás mechanizmusok okozzák-e a colitist. Számos megfigyelés, mint pl. a per os NSAID okozta gyomor-bél fekélyek, bél perforációk vagy az NSAID kúpok által előidézett végbélvérzések, fekélyes és szűkületes esetek azt az elméletet támasztják alá, hogy az NSAID-ek közvetlenül hatnak. Az NSAID-ok által okozott fekélyek és szűkületek jelentős része a jobb colonfélben alakult ki. Ez a tény is a lassan felszabaduló NSAID-ek intraluminális koncentrációja által okozott lokális hatásra utal. Másrészt, egyes kísérletes és klinikai adatok szerint a gyulladás kialakulásában a szisztémás mechanizmusoknak is szerepe lehet. A helyi vagy a szisztémás hatásuk révén, az NSAID-ok fokozhatják a vastagbél permeabilitását, amely az NSAID-okozta colitis előfeltétele.

Kezelés

Azon betegek esetében, akiknek diverticulosisa vagy gyulladásos bélbetegsége van, az NSAID-okat igen körültekintően kell alkalmazni. Amennyiben az NSAID szedés mellett colitis lép fel, a gyógyszereszedést abba kell hagyni. A gyógyszer abbahagyása után néhány nap múlva a teljes szövettani gyógyulással együtt, a colitisnek is meg kell szűnnie. Amennyiben nem történik állapotjavulás, egyéb etiológiára, pl. gyulladásos bélbetegsége vagy ischaemias colitisre is gondolni kell.

A vékonybélhez hasonlóan, az NSAID okozta colitisben a sulphasalazin kezelést követően a vastagbélgyulladás javulását figyelték meg. Hasonlóképpen, a metronidazol kezelés is kedvezően befolyásolhatja a klinikai képet, ezért NSAID okozta colitisben indokolt a fenti gyógyszerek alkalmazása.

Az életveszélyes szövődmények (szűkület, perforáció, súlyos vérzés) esetén sürgős sebészeti beavatkozásra van szükség.

Összefoglalásként elmondható, hogy az NSAID-ok világszerte igen széles körben alkalmazott készítmények. Egyértelmű, hogy a gyakorlat számára az NSAID szedés elsődleges klinikai problémáját a gastroduodenális nyálkahártya eltérések képezik. Az NSAID által okozott gyomor-nyombélkárosodások és azok kezelése jól definiált. Az utóbbi években

3. táblázat

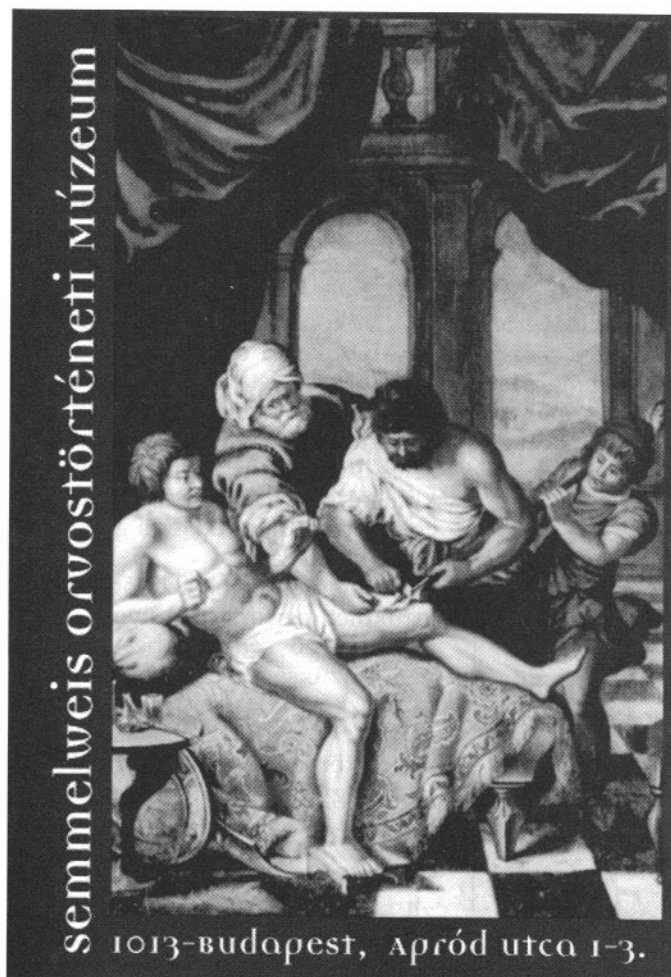
A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) mellékhatásai a vastagbélben

- Nem specifikus colitis
- Specifikus colitis (eosinophil-, pseudomembranosus-, collagen colitis)
- Fekély
- Perforáció
- Vérzés
- Szűkület
- Meglévő vastagbél eltérések súlyosbítása:
 - Diverticulosis → perforáció
 - Diverticulitis → súlyosabb klinikai kép, perforáció
 - Gyulladásos bélbetegség (Colitis ulcerosa, morbus Crohn) → a nyugalomban lévő betegség fellángolása

fény derült azonban arra, hogy az NSAID-ok a tápcsatorna egyéb szakaszaiban (nyelőcső, vékonybél, vastagbél) is klinikailag jelentős eltéréseket okozhatnak. A gyakorló orvosok és klinikusok számára gyakran komoly kihívást jelenthet az NSAID által okozott fenti ritkább szövődmények felismerése.

Irodalomjegyzék:

1. Tulassay, Z.: NSAID-ok okozta gyomor-bélrendszeri károsodások. In: Gömör B. (szerk): Nem-szteroid gyulladásgátlók (pp. 105-112), Springer, Budapest, 1997.
2. Prónai, L.: Nem-szteroid gyulladásgátlók gyomor-bélrendszeri mellékhatásai. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2000, 5, 107-109.
3. Lanás, A., Hirschowitz, B.I.: A nem szteroid gyulladáscsökkentők toxicitása a gyomorban és a nyombélben. Eur J Gastroenterol & Hepatol (Magyar Kiadás) 2000. 2, 67-73.
4. Szalóki, T.: Nem-szteroid készítmények nem kívánt gasztrointesztinális mellékhatásai. Hippocrates 1999, 5, 282-285.
5. Lanás, A., Hirschowitz, B.I.: Significant role of aspirin use in patients with esophagitis. J Clin Gastroenterol 1991, 13, 622-627.
6. El-Serag, H.B., Sonnenberg, A.: Association of esophagitis and esophageal strictures with diseases treated with non steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Gastroenterol 1997, 92: 52-56.
7. Mason, J.C.: A nem szteroid gyulladáscsökkentők és a nyelőcső. Eur J Gastroenterol & Hepatol (Magyar Kiadás) 2000. 1, 13-17.
8. Caspary WF., Stein J.: Vékonybélbetegségek. Eur J Gastroenterol & Hepatol (Magyar Kiadás) 1999. 5, 179-182.
9. Scholz, F.J., Heiss, F.W., Roberts, P.L., Thomas, C.: Diaphragm-like strictures of the small bowel associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Roentgenol 1994, 162, 49-50.
10. Allison, M.C., Howatson, A.G., Torrance, C.J., Lee, F.D., Russel, R.I.: Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1992, 327, 749-754.
11. Aabakken, L.: A nem szteroid gyulladásgátlók mellékhatásai a vékonybélben. Eur J Gastroenterol & Hepatol (Magyar Kiadás) 2000. 3, 94-100.
12. Leirisalo-Repo, M., Turunen, U., Stenman, S., Helenius, P., Seppala, K.: High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1994, 37, 23-31.
13. Davies, G.R., Benson, M.J., Gertner, D.J., Van Someren, R.M., Rampton, D.S., Swain, C.P.: Diagnostic and therapeutic push type enteroscopy in clinical use. Gut 1995, 37, 346-352.
14. Bjarnason, I., Hayllar, J., Macpherson, A.J., Russel, A.S.: Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 1993, 104: 1832-1847.
15. Faucheron, J.L.: A nem szteroid gyulladáscsökkentők toxikus hatása a vastagbélben. Eur J Gastroenterol & Hepatol (Magyar Kiadás) 2000. 3, 101-104.
16. Stamm, C., Burkhalter, E., Pearce, W., Larsen, B., Willis, M., Kikendall, J.W.: Benign colonic ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs ingestion. Am J Gastroenterol 1994, 89: 2230-2233.
17. Wilson, R.G., Smith, A.N., Macintyre, I.M.: Complications of diverticular disease and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a prospective study. Br J Surg 1990, 77: 1103-1104.
18. Evans, J.M.M., MacMahon, A.D., Murray, F.E., MacDevitt, J., Macdonald, T.M.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997, 40, 619-622.



Esetismertetések című rovatunkban feltett kérdésekre az alábbiakban adjuk meg a válaszokat:

1. eset:

Diagnózis: Stasis dermatitis, krónikus vénás-lymphás elégtelenség. Ulcus cruris kialakulásának veszélye.

Differenciál diagnózis: Kontakt ekcéma, irritatív dermatitis, erysipelas.

Kezelés: hűtőborogatás (hideg víz, Burow oldat) naponta 3 alkalommal 10 percre, mosással a váladék eltávolítása. 4-5 napig lokális kortikoszteroid kenőcs (Locoid, Elocom, Perderm vagy Cutivate), a láb felpolcolása, zsírozás Ung.Burow. A nedvező gyulladás megszűnte után (5-8 nap) kompressziós pólyával kötés, gyógytorna az izompumpa aktiválására. Folyamatos gondos bőrápolás a bőr kiszáradásának megakadályozására (Ung.RefrigeransFoNo).

A bőrgyulladás megszűnte után orvosi gyógyszerfelírása. Varicositás miatt műtét mérlegelése.

2. eset:

Diagnózis: Barbiturat okozta trophikus fekély.

Gyógyszerérzékenység tünetei nem mutatkoztak, a fekély kialakulása intoxikáció (tehát nem allergia) következménye.